

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭62-212378

⑫ Int.Cl.
 C 07 D 277/18
 A 61 K 31/425

識別記号 ABE
 廃止記号 ABE

⑬ 公開 昭和62年(1987)9月18日
 ⑭ 審査請求 未請求 発明の数 6 (全38頁)

⑮ 発明の名称 ジアリールスルトイド誘導体
 ⑯ 特 願 昭62-50402
 ⑰ 出 願 昭62(1987)3月6日
 ⑱ 优先権主張 ⑲ 1986年3月8日 ⑳ 西ドイツ(D E) ㉑ P3607669.4
 ㉒ 発明者 ジークフリート・ラダ ドイツ連邦共和国デ-5000ケルン80・ヤコブーベーメーシ
 ツツ ュトラーセ 21
 ㉓ 発明者 ハンス・ブリュンベ ドイツ連邦共和国デ-5600ブツベルタール1・キルシユバ
 ヴムシユトラーセ 9
 ㉔ 発明者 ロマニス・フルフトマ ドイツ連邦共和国デ-5000ケルン1・コンラート-アデナ
 ン ウアーラーフア- 79-81
 ㉕ 出願人 バイエル・アクチエン ドイツ連邦共和国レーフエルクーゼン(番地なし)
 ゲゼルシヤフト
 ㉖ 代理人 弁理士 小田島 平吉
 最終頁に統く

明細書

1 発明の名称

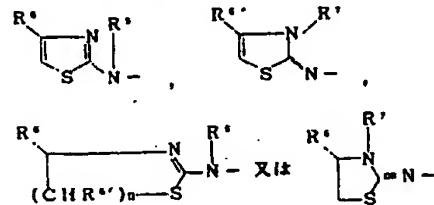
ジアリールスルトイド誘導体

2 特許請求の範囲

1. 式



[式中、R¹は式

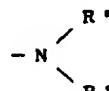


のチアゾルアミノ基を表わし、但し
 R³は水素、アルキル、アラルキル又はア
 シルを表わし、
 R³及びR⁴は同一でも異なってもよく且

つ水素、アルキル、アラルキル又はアリール
 を表わし、

R⁴はアルキル、シクロアルキル、アラル
 キル、アシル又はアリールを表わし、
 nは数1又は2を表わし、

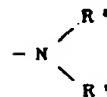
R⁵及びR⁶は同一でも異なってもよく且つ
 水素、アルキル、アルケニル、シクロアル
 キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲ
 ノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ
 ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、
 アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキル
 チオ、アシル、カルボキシル、アルコキシ
 カルボニル、カルボキシアルキル、アルコ
 キシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ
 又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお
 R⁶及びR⁷は同一でも異なっていてもよく

且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アレル、トリアルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルオルメチルフェニルスルホニル又はトリアルスルホニルを表わし、そして

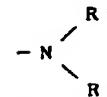
R'はR'の上述の意味の1つを表わし、成いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式



を表わし、なお

R'及びR'は上述の意味を有する】

水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、トリアルオルメチルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシカルボニルカルボニル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を表わし、成いは式

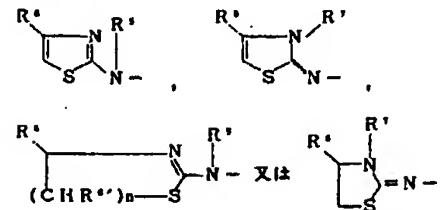


の基を表わし、但し

R'及びR'は同一であっても異なってもよく且つ水素、低級アルキル、フェニル、ベンジル、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、トリアルオルロアセチル、低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリアルオルメチルフェニルスルホニル、又はトリ

のシアリールスルファイド及びその塩。

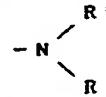
2. R'が式



のチアゾルアミノ基を表わし、但し
R'が水素、低級アルキル、ベンジル、ベンゾイル又はアセチルを表わし、
R'及びR'が同一でも異なってもよく且つ水素、低級アルキル又はフェニルを表わし、

R'が低級アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、アセチル、ベンゾイル又はフェニルを表わし、そして
nが數1又は2を表わし、
R'及びR'は同一でも異なってもよく且つ

ルスルホニルを表わし、そして
R'がR'の上述した意味の1つを有し成いは水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、トリアルオルメチルチオ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシカルボニルカルボニル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を表わし、成いは式

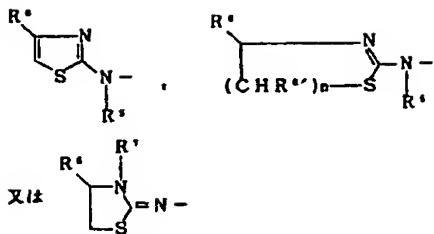


の基を表わし、なお

R'及びR'が上述の意味を有する。

特許請求の範囲第1項記載のシアリールスルファド誘導体及びその塩。

3. R'が式



のチアゾルアミノ基を表わし、但し

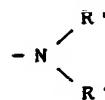
R¹が水素、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ベンジル又はアセチルを表わし、

R¹及びR²が同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル又はフェニルを表わし、

R¹がメチル、エチル又はアセチルを表わし、

R¹及びR²が同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、アリル、メトキシ、メチルチオ、

ニトロ、シアノ、弗素、塩素、臭素又は式

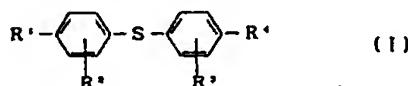


の基を表わし、なお

R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、フェニル、ベンジル、アセチル、トリフルオルアセチル、メチルスルホニル、フェニルスルホニル又はトリフルオルメチルフェニルスルホニル、トルイルスルホニルを表わす、

特許請求の範囲第1～2項の何れかに記載のジアリールスルファイド誘導体及びその塩。

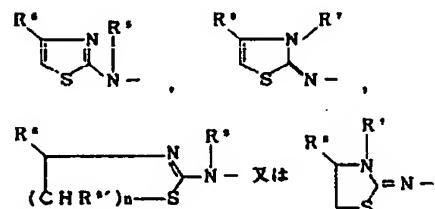
4. 油酸処理のための式



[式中、R¹は式

トリフルオルメチル、トリフルオルメトキシ、ジフルオルメチル、トリフルオルメチルチオ、アセチル、カルボキシル、カルボキシメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、シアノ、弗素、塩素又は臭素を表わし、

R¹がR²の上述した意味の1つを有し、或いは水素、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、tert-ブチル、メトキシ、メチルチオ、トリフルオルメチル、トリフルオルメトキシ、トリフルオルメチルチオ、アセチル、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、



のチアゾルアミノ基を表わし、但し

R¹は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

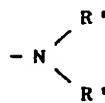
R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R¹はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アシル又はアリールを表わし、

nは数1又は2を表わし、

R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ

ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

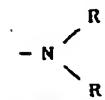


の基を表わし、なお

R^* 及び R^* は同一でも異なるってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして R^* は R^* の上述の意味の1つを表わし、或いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハ

R^* は水素、アルキル又はアリールを表わし、

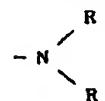
R^* 及び R^* は同一でも異なるってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

R^* 及び R^* は同一でも異なるってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリール、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ト

ロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

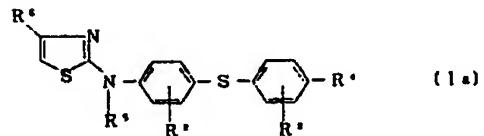


を表わし、なお

R^* 及び R^* は上述の意味を有する】

のジアリールスルファイド及びその塩。

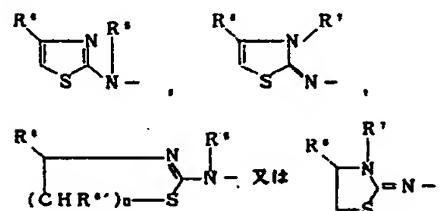
5. 式



【式中、 R^* は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして

R^* は式



の基を表わし、但し

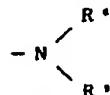
R^* は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R^* 及び R^* は同一でも異なるってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R^* はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして n は数1又は2を表わし、或いは

R^* は水素、アルキル、アルケニル、シク

ロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



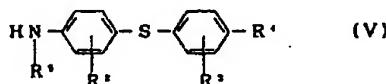
を表わし、なお

R⁴及びR³は上述の意味を有する]
のシアリールスルファイト誘導体を製造する際に、
一般式(II)

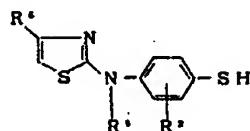


(II)

[式中、R⁴は上述の意味を有し、そして
Xは塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは塩
のテアゾールを、水及び/又は不活性な有機溶媒
中、適当ならば触媒の存在下に一般式(V)]

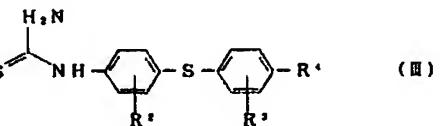


[式中、R¹～R⁴は上述の意味を有する]
のアミンと反応させ、そして適当ならば得られた
塩を塩基で遊離の化合物に転化するか、或いは一
般式

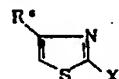


(VI)

[式中、R¹、R²及びR⁴は上述の意味を有
する]
のテオフェノールを、適当ならば水及び/又は不
活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば
触媒の存在下に一般式(VI)]

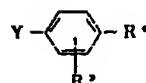


[式中、R¹～R⁴は上述の意味を有する]
のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られた
塩を塩基で遊離の化合物に転化し、そして適当
ならばこれらの生成物をアルキル化、アラルキ
ル化又はアシル化するか、或いは一般式(V)]



(IV)

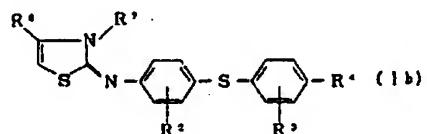
[式中、Xは塩素、臭素又はヨウ素、特に
塩素又は臭素を表わし、そして
R⁴は上述の意味を有する]



(V)

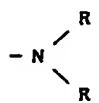
[式中、R³及びR⁴は上述の意味を有し、
そして
Yは塩素、臭素又はヨウ素を表わす]
のハロゲノアリールと反応させる、一般式(IVa)
のシアリールスルファイト誘導体の製造法。

6. 式



[式中、R¹は水素、アルキル、アラルキ
ル又はアリールを表わし、
R²はアルキル、シクロアルキル、アラル
キル、アリール又はアシルを表わし、
R³及びR⁴は同一でも異なってもよく且つ
水素、アルキル、アルケニル、シクロアル

キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

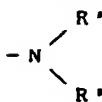


の基を表わし、なお

R^* 及び R^* は同一でも異なっていてもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして

R^* は式

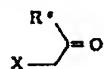
ルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

R^* 及び R^* は上述の意味を有する】

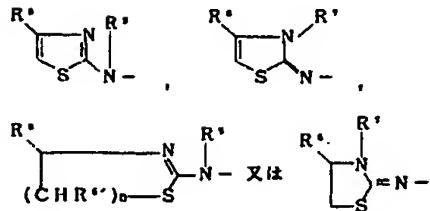
のジアリールスルファイド誘導体を製造する際に、一般式(II)



(II)

【式中、 R^* は上述の意味を有し、そして X は塩素、臭素又はヨウ素を表わす】

のハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(II)



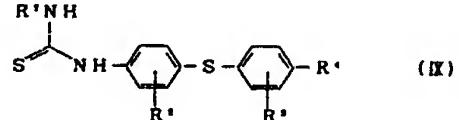
の基を表わし、但し

R^* は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R^* 及び R^* は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル又はアシルを表わし、

R^* はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして n は數1又は2を表わし、或いは

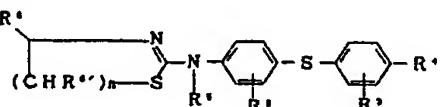
R^* は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラ



【式中、 R^* ～ R^* 及び R^* は上述の意味を有する】

のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られた塩を塩基で遮離の化合物に転化する、一般式(II)のジアリールスルファイドの製造法。

7. 式

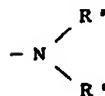


【式中、 R^* は水素、アルキル又はアシルを表わし、

R^* 及び R^* は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

oは数1又は2を表わし。

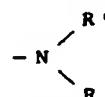
R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

R³及びR⁴は同一でも異なっていてもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又は

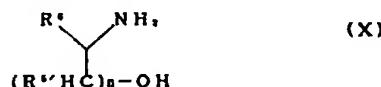
ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

R⁵及びR⁶は上述の意味を有する】

のジアリールスルトイド誘導体を製造する際に、一般式(X)

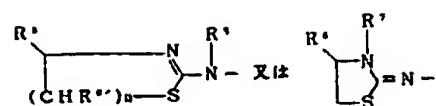
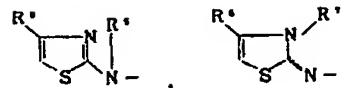


【式中、R¹、R²及びnは上述の意味を有する】

のアミノエタノールを、不活性な有機溶媒中にお

トリルスルホニルを液わし、そして

R⁷は式



の基を表わし、但し

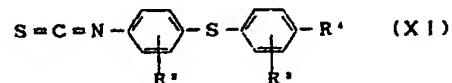
R¹は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R²及びR⁷は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

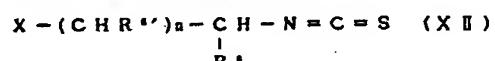
R¹はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そしてoは数1又は2を表わし、或いは

R²は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、

いて一般式(X I)



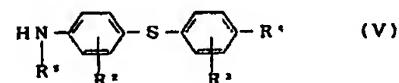
【式中、R¹～R⁴は上述の意味を有する】のイソチオシアネートと反応させ、そして適当ならば生成物をアリール化、アルキル化又はアシル化するか、或いは一般式(X II)



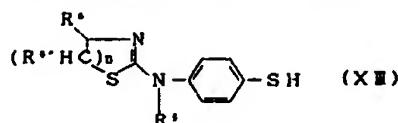
【式中、R¹、R²及びnは上述の意味を有し、そして

Xは塩素、臭素又はヨウ素を表わす】

のハロゲノイソチオシアネートを、適当ならば不活性な有機溶媒中塩基の存在下に一般式(V)



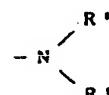
[式中、R¹～R⁴は上述の意味を有する]
のアミンと反応させるか、成いは一般式(XII)



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びnは上述の意味を有する]
のテオフェノールを、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば触媒の存在下に一般式(V)



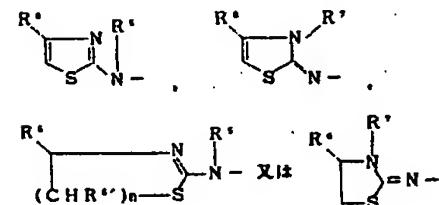
[式中、R¹及びR²は上述の意味を有し、そして
Yは塩素、臭素又はヨウ素を表わす]
のハロゲノアリールと反応させる、ジアリールスルファイド誘導体の製造法。



の基を表わし、なお

R¹及びR²は同一でも異なっていてもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルオラセチル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして

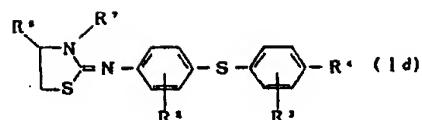
R³は式



の基を表わし、但し

R¹は水素、アルキル、アラルキル又はア

8. 式



[式中、R¹は水素、アルキル又はアリールを表わし、

R²はアルキル、シクロアルキル、アリール又はアシルを表わし、

R³及びR⁴は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式

シルを表わし、

R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R³はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そしてnは数1又は2を表わし、成いは

R¹は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式



を表わし、なお

R' 及び R'' は上述の意味を有する】

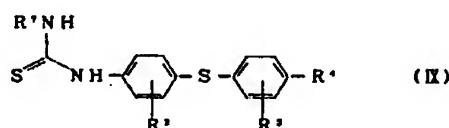
のジアリールスルファイド誘導体を製造する際に、

一般式(XVII)



(XVII)

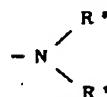
【式中、R' は上述の意味を有し、そして
X は塩基、堿素又はヨウ素を表わす】
のクロハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は
不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に
一般式(XVIII)



【式中、R' ~ R'' 及び R'' は上述の意味を有
する】

の置換チオ尿素と反応させ、そして適当ならば得
られた塩を塩基で遊離の化合物に転化する、式

キル、アシル又はアリールを表わし、
nは数1又は2を表わし、
R' 及び R'' は同一でも異なるてもよく且つ
水素、アルキル、アルケニル、シクロアル
キル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲ
ノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ
ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、
アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキル
チオ、アシル、カルボキシル、アルコキシ
カルボニル、カルボキシアルキル、アルコ
キシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ
又はハロゲンを表わし、成いは式

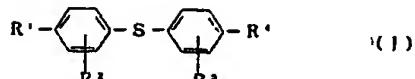


の基を表わし、なお

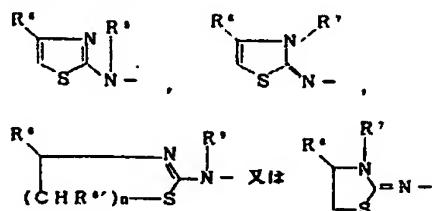
R' 及び R'' は同一でも異なるっていてもよく
且つ水素、アルキル、アリール、アラルキ
ル、アシル、トリフルオロアセチル、アル
キルスルホニル、アリールスルホニル、ト

(I d)のジアリールスルファイド誘導体の製造法。

9. 式

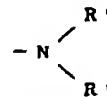


【式中、R' は式



のチアゾルアミノ基を表わし、但し
R' は水素、アルキル、アラルキル又はア
シルを表わし、
R' 及び R'' は同一でも異なるてもよく且
つ水素、アルキル、アラルキル又はアリール
を表わし、
R'' はアルキル、シクロアルキル、アラル

リフルオルメチルフェニルスルホニル又は
トリフルオルホニルを表わし、そして
R' は R' の上述の意味の1つを表わし、成
いは水素、アルキル、アルケニル、シクロ
アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハ
ロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハ
ロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキ
ル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラル
キルチオ、アシル、カルボキシル、アルコ
キシカルボニル、カルボキシアルキル、アル
コキシカルボニルアルキル、ニトロ、シ
アノ又はハロゲンを表わし、成いは式



を表わし、なお

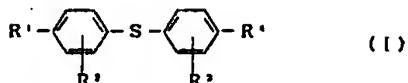
R' 及び R'' は上述の意味を有する】

のジアリールスルファイド及びその塩を含有する薬
剤。

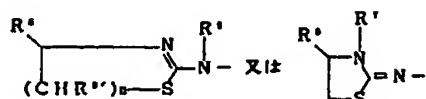
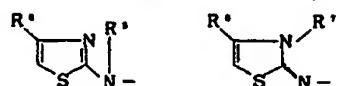
10. ジアリールスルファイド誘導体を0.5 ~

9.0重量%で含有する特許請求の範囲第9項記載の薬剤。

1.1. 式



【式中、R¹は式

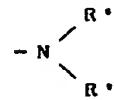


のテアゾルアミノ基を表わし、但し

R¹は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

キルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして
R¹はR¹の上述の意味の1つを表わし、或いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



を表わし、なお

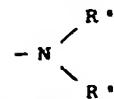
R¹及びR²は上述の意味を有する】

のジアリールスルファイド及びその塩の、薬剤の製造に対する使用法。

R¹はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アシル又はアリールを表わし、

nは1又は2を表わし、

R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の基を表わし、なお

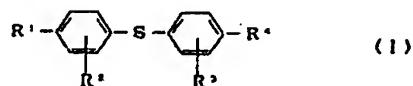
R¹及びR²は同一でも異なっていてもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アル

1.2. リボキシゲナーゼ禁止剤の製造に対する特許請求の範囲第11項記載の使用法。

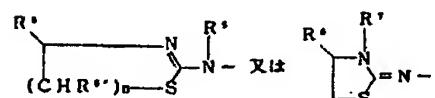
3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規なジアリールスルファイド、その製造法及びその薬剤における使用に関する。

今回式(1)



【式中、R¹は式



のテアゾルアミノ基を表わし、但し

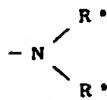
R¹は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R'及びR''は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R'はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アシル又はアリールを表わし、

nは数1又は2を表わし、

R'及びR''は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式



の基を表わし、なお

R'及びR''は上述の意味を有する】

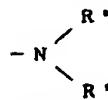
のジアリールスルフイド及びその塩が発見された。

ここにアルキルは一般に炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。炭素数1～約8の低級アルキルは好適である。言及しうる例はノオル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル及びイソオクチルである。

アルケニルは一般に炭素数2～12と1つ又はそれ以上の、好ましくは1又は2つの二重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素基である。炭素数2～約6及び1つの二重結合を有する低級アルケニル基は好適である。炭素数2～4及び1つの二重結合を有するアルケニル基は特に好適である。言及しうる例は、ビニル、アリル、ブロベニル、イソブロベニル、ブテニル、イソブテニル、ベンテニル、イソベンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプテニル、イソヘプテニル、オクテニル及びイソオクテニルである。

R'及びR''は同一でも異なっていてもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして

R'はR''の上述の意味の1つを表わし、成いは水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式



を表わし、なお

シクロアルキルは一般に炭素数5～8の環式炭化水素基を表わす。シクロヘンチル及びシクロヘキシル基は好適である。シクロヘンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルは例として言及しうる。

アルコキシは一般に炭素数1～12を有し且つ酸素原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。炭素数1～約6の低級アルコキシは好適である。炭素数1～4のアルコキシ基は特に好適である。言及しうる例はノトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、イソヘプトキシ、オクトキシ又はイソオクトキシ基である。

アルキルチオは一般に炭素数1～12を有し且つ硫黄原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。炭素数1～約6の低級アルキルチオは好適である。炭素数1～4のアルキルチオ基は特に好適である。言及しうる例はノオルチオ、エチルチオ、ブロピルチオ、イソブロピルチオ、

アチルチオ、イソアチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、ヘプチルチオ、イソヘプチルチオ、オクチルチオ及びイソオクチルチオである。

ハロゲンアルキルは一般に炭素数1～約6及び1つ又はそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1つ又はそれ以上の弗素、塩素及び/又は溴素原子を有する直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。炭素数1～4及び1つ又はそれ以上の弗素及び/又は塩素原子を有するアルキルは好適である。炭素数1又は2及び5つまでの弗素原子成いは3つまでの塩素原子を有するアルキル基は特に好適である。言及しうる例は、フルオルメチル、クロルメチル、ブロムメチル、フルオルエチル、クロルエチル、ブロムエチル、フルオルプロピル、クロルプロピル、ブロムプロピル、フルオルブチル、クロルブチル、ブロムブチル、フルオルイソプロピル、クロルイソプロピル、ブロムイソプロピル、ジフルオルメチル、トリフルオルメチル、ジクロルメチル、トリクロルメチル、ジフルオルエチル、

キシ、フルオルイソプロポキシ、クロルイソプロポキシ、ブロムイソプロポキシ、ジフルオルメトキシ、トリフルオルメトキシ、ジクロルメトキシ、トリクロルメトキシ、ジフルオルエトキシ、トリフルオルエトキシ、テトラフルオルエトキシ、ベンタフルオルエトキシ、トリクロルエトキシ及びトリフルオルプロポキシである。トリフルオルメトキシ、ジフルオルメトキシ、フルオルメトキシ、クロルメトキシ及びトリフルオルエトキシは特に好適である。

ハロゲンアルキルチオは、一般に炭素数1～約6と1つ又はそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1つ又はそれ以上の弗素、塩素及び/又は溴素原子を有し且つ硫黄原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。炭素数1～4及び1つ又はそれ以上の弗素及び/又は塩素原子を有するハロゲンアルキルチオは好適である。炭素数1又は2及び5つまでの弗素原子成いは3つまでの塩素原子を有するハロゲンアルキルチオは特に好適である。言及しうる例は、フルオルメチル

ジクロルエチル、トリフルオルエチル、テトラフルオルエチル、ベンタフルオルエチル、トリクロルエチル及びトリフルオルプロピルである。トリフルオルメチル、ジフルオルメチル、フルオルメチル、クロルメチル及びトリフルオルエチルは特に好適である。

ハロゲンアルコキシは一般に炭素数1～約6と1つ又はそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1つ又はそれ以上の弗素、塩素及び/又は溴素原子を有し且つ硫黄原子を通して結合する直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。炭素数3～4及び1つ又はそれ以上の弗素及び/又は塩素原子を有するハロゲンアルコキシは好適である。炭素数1又は2及び5つまでの弗素原子成いは3つまでの塩素原子を有するハロゲンアルコキシは特に好適である。言及しうる例は、フルオルメトキシ、クロルメトキシ、ブロムメトキシ、フルオルエトキシ、クロルエトキシ、ブロムエトキシ、フルオルプロポキシ、クロルプロポキシ、ブロムプロポキシ、フルオルブトキシ、クロルブトキシ、ブロムブトキシ、フルオルメチルチオ、ブロムメチルチオ、フルオルエチルチオ、クロルエチルチオ、ブロムエチルチオ、フルオルプロピルチオ、クロルプロピルチオ、ブロムプロピルチオ、フルオルブチルチオ、ブロムブチルチオ、フルオルイソブチルチオ、ブロムイソブチルチオ、ジフルオルメチルチオ、トリフルオルメチルチオ、ジフルオルエチルチオ、トリフルオルエチルチオ、テトラフルオルエチルチオ、ベンタフルオルエチルチオ、トリクロルエチルチオ及びトリフルオルプロピルチオである。トリフルオルメチルチオ、ジフルオルメチルチオ、フルオルメチルチオ、クロルメチルチオ及びトリクロルエチルチオは特に好適である。

アリールは一般に炭素数6～約12の芳香族基を表わす。好適なアリール基はフェニル、ナフチル及びビフェニルである。

アラルキルは一般に炭素数7～14を有し且つアルキレン基を通して結合するアリール基を表わ

す。脂肪族部分の炭素数が1～6及び芳香族部分の炭素数が6～12のアラルキル基は好適である。次のアラルキル基は例として言及しうる：ベンジル、ナフタルメチル、フェニチル及びフェニルプロピル。

アリーロキシは一般に炭素数6～約12を有し且つ酸素原子を通して結合する芳香族基を表わす。好適なアリーロキシ基はフェノキシ又はナフチロキシ基である。

アラルコキシは一般に炭素数7～14を有し且つアルキル側が酸素原子を通して結合するアラルキル基を表わす。脂肪族部分の炭素数が1～6及び芳香族部分の炭素数が6～12のアラルコキシ基は好適である。次のアラルコキシ基は例として言及しうる：ベンジロキシ、ナフタルメトキシ、フェニトキシ及びフェニルプロポキシ。

アラルキルチオは一般に炭素数7～14を有し且つアルキル側が硫黄原子を通して結合するアラルキル基を表わす。脂肪族部分の炭素数が1～6及び芳香族部分の炭素数が6～12のアラルキル

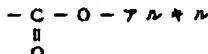
のアルコキシカルボニル基は例として言及しうる：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル及びイソブトキシカルボニル。カルボキシアルキルは一般に炭素数1～12を有し且つカルボキシル基が置換した直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。カルボキシ一炭素数1～約6の低級アルキルは好適である。言及しうる例はカルボキシメチル、1-カルボキシエチル、1-カルボキシプロピル、1-カルボキシブチル、1-カルボキシベンチル、1-カルボキシヘキシル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル、3-カルボキシブチル、4-カルボキシブチル、2-カルボキシ-1-ブロピル、1-カルボキシ-1-ブロピルである。

アルコキシカルボキシアルキルは一般に炭素数1～12を有し且つアルコキシカルボニルの置換した直鎖又は分岐鎖炭化水素基である。但しこのアルコキシカルボニルは上述の意味を有する。それぞれの場合に各アルキル部分の炭素数が1～約

チオ基は好適である。次のアラルキルチオ基は例として言及しうる：ベンジルチオ、ナフタルメチルチオ、フェニチルチオ及びフェニルプロピルチオ。

アシルは一般に炭素数1～約6を有し且つカルボニル基を通して結合するフェニル成いは炭素数1～約6の直鎖又は分岐鎖低級アルキルを表わす。フェニル及び炭素数4までのアルキル基は好適である。言及しうる例はベンゾイル、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル及びイソブチルカルボニルである。

アルコキシカルボニルは例えば式



で表わされる。この場合アルキルは炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。アルキル部分の炭素数が1～約6の低級アルコキシカルボニルは好適である。アルキル部分の炭素数が1～4のアルコキシカルボニルは特に好適である。次

6の低級アルコキシカルボニル-低級アルキルは好適である。言及しうる例はメトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブロポキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニル-エチル、1-エトキシカルボニル-エチル、1-ブロボキシカルボニル-エチル、1-ブトキシカルボニル-エチル、1-イソブロボキシカルボニル-エチル、2-メトキシカルボニル-エチル、2-エトキシカルボニル-エチル、2-ブロボキシカルボニル-エチル、2-イソブロボキシカルボニル-エチル、2-ノトキシカルボニル-2-ブロピル、2-エトキシカルボニル-2-ブロピル、2-ブロボキシカルボニル-2-ブロピル、2-ブトキシカルボニル-2-ブロピル、2-イソブロボキシカルボニル-2-ブロピル、2-ノトキシカルボニル-2-ブロピル、1-ノト

キシカルボニル-2-プロピル、1-エトキシカルボニル-2-プロピル、1-ブロボキシカルボニル-2-プロピル、1-ブトキシカルボニル-2-プロピル、1-イソブロボキシカルボニル-2-プロピル、1-イソブトキシカルボニル-2-プロピル、3-メトキシカルボニル-ブロピル、3-エトキシカルボニル-ブロピル、3-ブロボキシカルボニル-ブロピル、3-イソブロボキシカルボニル-ブロピル及び3-イソブロボキシカルボニル-ブロピルである。

ハロゲンは一般に弗素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは弗素、塩素又は臭素を表わす。ハロゲンは特に好ましくは弗素又は塩素を表わす。

アルキルスルホニルは一般に炭素数1~12を有し且つSO₂基を通して結合した直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表わす。炭素数1~約6の低級アルキルスルホニルは好適である。旨及しる例はメチルスルホニル、エチルスルホニル、ブロピルスルホニル、イソブロピルスルホニル、ブチルス

R'及びR''が同一でも異なってもよく且つ水素、低級アルキル又はアエニルを表わし。

R'が低級アルキル、シクロヘキシル、ベンジル、アセチル、ベンゾイル又はアエニルを表わし、そして

Rが1又は2を表わし。

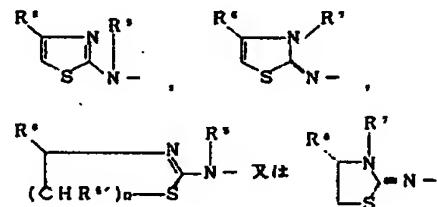
R'及びR''は同一でも異なってもよく且つ水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、トリアルオルメチルチオ、アエニル、ベンジル、エノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、ニトロ、シアノ、弗素、塩素又は臭素を表わし、或いは式

ルホニル、イソブチルスルホニル、ベンチルスルホニル、イソベンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル及びイソヘキシルスルホニルである。

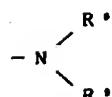
アリールスルホニルは一般に炭素数6~約12を有し且つSO₂基を通して結合する芳香族基を表わす。旨及しる例はフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル及びビフェニルスルホニルである。

一般式(1)の好適は化合物は、

R₁が式



のチアゾルアミノ基を表わし、但しR'が水素、低級アルキル、ベンジル、ベンゾイル又はアセチルを表わし、

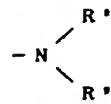


の基を表わし、但し

R'及びR''は同一であっても異なってもよく且つ水素、低級アルキル、フエニル、ベンジル、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、トリフルオルロアセチル、低級アルキルスルホニル、フエニルスルホニル、トリフルオルメチルアエニルスルホニル、又はトリルスルホニルを表わし、そして

R'がR''の上述した意味の1つを有し或いは水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ-低級アルコキシ、トリアルオルメチルチオ、アエニル、ベンジル、エノキシ、ベンジロキシ、低級アルキルカルボニル、ベンゾイル、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ-低級アルキル、ニトロ、シアノ、

シーエチルアルキル、ニトロ、シアノ、堿素、
塩素又は臭素を表わし、或いは式

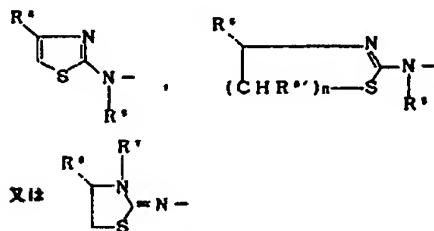


の基を表わし、なお

R¹及びR²が上述の意味を有する、
もの及びその塩である。

式(1)の特に好適な化合物は、

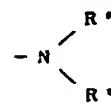
R¹が式



のチアゾルアミノ基を表わし、但し
R¹が水素、メチル、エチル、プロピル、
イソプロピル、ベンジル又はアセチルを表

す、塩素又は臭素を表わし、

R¹がR²の上述した意味の1つを有し、或
いは水素、メチル、エチル、プロピル、イ
ソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ノト
キシ、メチルチオ、トリフルオルメチル、
トリフルオルメトキシ、トリフルオルメチ
ルチオ、アセチル、カルボキシル、メトキ
シカルボニル、エトキシカルボニル、カル
ボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、
エトキシカルボニルメチル、1-ノトキシ
カルボニルエチル、2-ノトキシカルボ
ニルエチル、1-エトキシカルボニルエ
チル、2-エトキシカルボニルメチル、2
-エトキシカルボニルエチル、シアノ、堿



の基を表わし、なお

R¹及びR²は同一でも異なるてもよく且つ
水素、メチル、エチル、プロピル、イソブ

ロピル、エニル、ベンジル、アセチル、
トリフルオルアセチル、メチルスルホニル、
エニルスルホニル又はトリフルオルメチ
ルエニルスルホニル、トルイルスルホニ
ルを表わす、

もの及びその塩である。

本発明によるジアリールスルフイド誘導体はそ
の塩の形であってもよい。本発明による基質の、
有機酸及び無機酸との塩は一般に本明細書に言及
することができる。

生理学的に許容しうる塩は本発明との関連で好
適である。ジアリールスルフイド誘導体の生理学的
に許容しうる塩は無機酸又は有機酸との塩であつ
てよい。酸との塩例えは塩酸塩、臭化水素酸塩、
硫酸水素塩、硫酸塩、磷酸水素塩又は磷酸塩、或
いは有機カルボン酸との塩例えは乳酸塩、マレイ
ン酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン
酸塩、リンゴ酸塩、又は安息香酸塩は好適である。

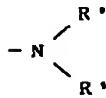
次のジアリールスルフイド誘導体は例として列
挙できる:ビス-[4-(△²-チアゾリン-2-イ

ル)アミノフェニル]スルファイド、ピス-[4-(4-フエニル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイド、[2-フエニルチオ-5-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ]フェニル酢酸、メチル[2-フエニルチオ-5-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ]フェニルアセテート、ピス-[4-(5-メチル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイド、ピス-[4-(4-メチル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイド、4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-アミノジフェニルスルファイド、4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-トシリルアミノジフェニルスルファイド、4-(3-メチルチアゾリジン-2-イル)イミノ-4'-トシリルアミノジフェニルスルファイド、4-(3,3'-ジアセチルチアソリジン-2-イル)ジイミノジフェニルスルファイド、4-(3-メチルチアゾリジン-2-イル)イミノ-4'-アミノジフェニルスルファイド、4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-クロルジフェニルス

又はアシルを表わし、

R⁶は水素、アルキル又はアリールを表わし、

R⁶及びR⁷は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式

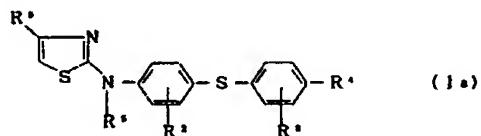


の基を表わし、なお

R⁶及びR⁷は同一でも異なっていてもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオロアセチル、アル

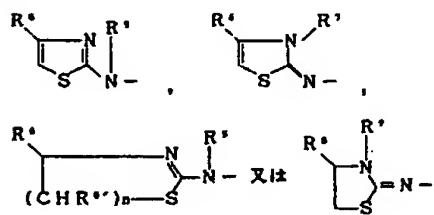
ルファイド塩酸塩、4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-メチルジフェニルスルファイド、4-メチル-4'-(3-メチルチアゾリジン-2-イル)イミノジフェニルスルファイド、4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノジフェニルスルファイド、4-ニトロ-4'-(△²-チアゾル-2-イル)アミノジフェニルスルファイド、4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-(3-トリフルオロメチルフェニル)-スルホニルアミノジフェニルスルファイド、及びピス-[4-(5-メチル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイド。

式



〔式中、R⁶は水素、アルキル、アラルキル

キルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオロメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そしてR⁴は式



の基を表わし、但し

R⁶は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R⁶及びR⁷は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R⁶はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そしてnは數1又は2を表わし、或いは

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキル、ハロゲンアルコキシ、ハロゲンアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式

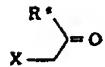


を表わし、なお

R^1 及び R^2 は上述の意味を有する】

のジアリールスルフィド誘導体の製造法は、

[A] 一般式(II)



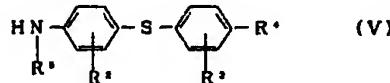
(II)

【式中、 R^1 は上述の意味を有し、そして

塩素又は臭素を表わし、そして

R^1 は上述の意味を有する】

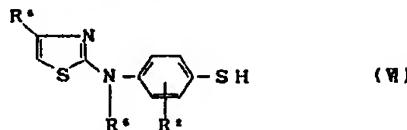
のチアゾールを、水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば触媒の存在下に一般式(V)



(V)

【式中、 R^1 ～ R^3 は上述の意味を有する】

のアミンと反応させ、そして適当ならば得られた化合物を塩基で遊離の化合物に転化する、成いは
[C] 一般式(VI)



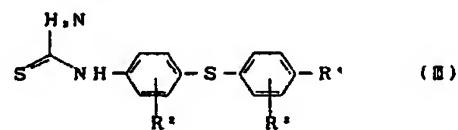
(VI)

【式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上述の意味を有する】

のチオフェニノールを、適当ならば水及び/又は不

X は塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは塩
素又は臭素を表わす】

のハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(III)

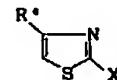


(III)

【式中、 R^1 ～ R^4 は上述の意味を有する】

のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られた塩を塩基で遊離の化合物に転化し、そして適当ならばこれらの生成物をアルキル化、アラルキル化又はアシル化する、成いは一般式(IV)

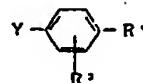
[B]



(IV)

【式中、 X は塩素、臭素又はヨウ素、特に

活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば触媒の存在下に一般式(VI)



(VI)

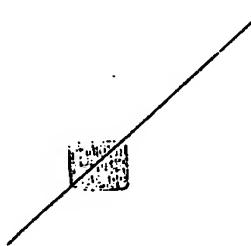
【式中、 R^1 及び R^2 は上述の意味を有し、そして

Y は塩素、臭素又はヨウ素を表わす】

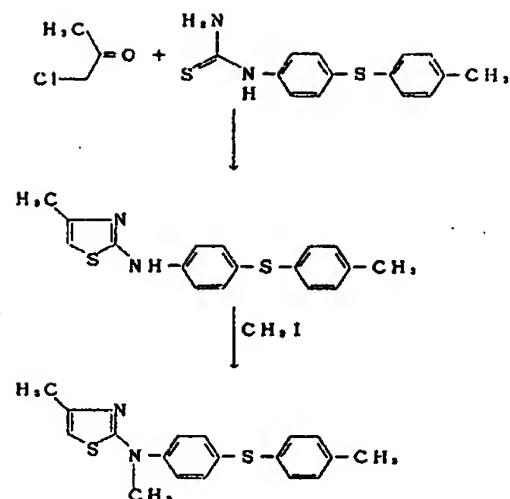
のハロゲンアリールと反応をせる、

ことが特徴である。

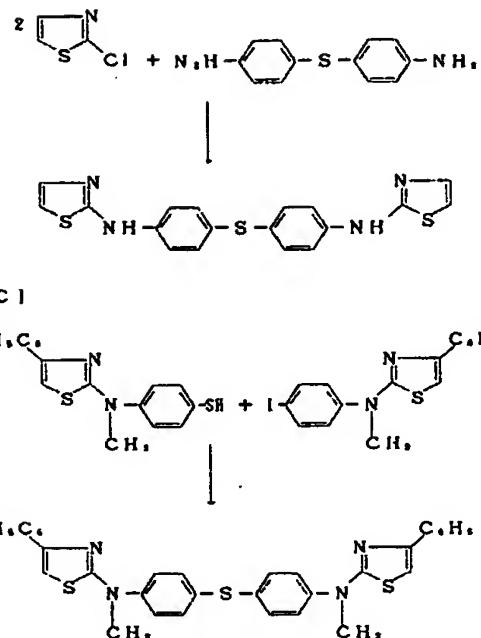
本発明による方法A、B及びCは次の方程式で
例示することができる。



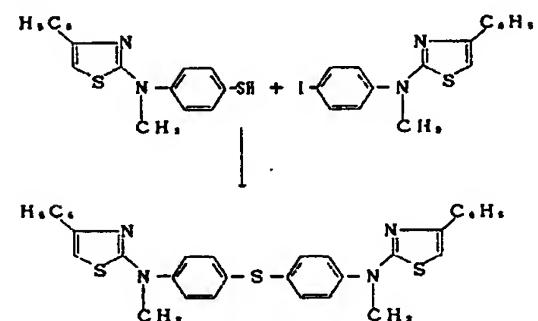
[A]



[B]



[C]



本発明による方法A, B及びCに対する適当な溶媒は、反応条件下に変化しない通常の有機溶媒である。これらは好ましくはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロパンノール又はイソアロバノール、成いはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノ又はジメチルエーテル、成いは炭化水素例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、石油留分又はデカリン、ジメチルホルムアミド、ヘキサン/メチル異酸トリアミド、アセトニトリル、酢酸エチル又はジメチルスルホキシドを含む。同様に前記した溶媒の混合物を用いることも可能である。

本発明の方法に対する媒基としては、通常の無機又は有機媒基が使用できる。これらは好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム、アルカリ金属アルコレート、例えばナトリウムメタノレート又はカリウムtert-ブ

ノレート、成いは有機アミン例えばトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン又はモルフォリンを含む。

方法の選様B及びCは好ましくは触媒量の銅粉末又は鉄粉末、特に銅粉末の存在下に行なわれる。

本発明の方法A, B及びCによる式(1a)の化合物の製造は一般に0~250°C、好ましくは20~150°Cの温度範囲で行なわれる。

本発明による方法は一般に常圧下に行なわれる。しかしながら減圧下または昇圧下に、例えば0.5~5バールの範囲で行なうことも可能である。

方法Aを行なう場合、チオ尿素(II)は一般にハロゲン化合物(II)1モル当たり0.5~5モル、好ましくは1~2モルの量で使用される。本発明による方法は例えば次のように行なわれる:ハロゲン化合物、チオ尿素及び適当な溶媒を混合し、そして適当ならば混合物を吸める。得られたハロゲン化水素塩を常法に従い媒基によって有利の化合物に転化し、そして適当ならば次いでこれを、適当な溶媒例えばアルコール、ジメチルホルムアミ

ドまたはジメチルスルホキシド中、適当ならば塩基例えばアルカリ金属水酸化物またはアルコレート成いは有機アミン例えばトリエチルアミンの存在下に一般式(Ⅳ)



[式中、 R'' はアルキル、アラルキル又はアシルを表わし、そして
 Z はハロゲン、好ましくは塩素、臭素又はヨウ素を表わす]

の化合物と反応させる。

本発明による方法Bを行なう場合、式Vのアミンは一般にチアゾールⅣの1モル当り0.1~5モル、好ましくは0.5~3モルの量で使用される。適当ならば反応は用いるチアゾール1モル当り1~10モル、好ましくは1~5モルの量の塩基を更に添加して行なうことができる。本発明による方法は例えばアミンV、チアゾールⅣ及び適当ならば塩基及び触媒を適当な溶媒と混合し、そして適当ならばこの成分を加熱し、或いは適当ならば成分を(例えば密閉シリンダー型反応器中に

出発物質として用いられる式(Ⅳ)のオオイヌヌは公知であり、成いは公知の方法で製造しうる[フーベン-ワイル(Hoover-Wayl)著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー(Methoden der organischen Chemie)」, IX, 890; IX, 887; ヴルマンズ・エンシクロペディー・デア・テクニツシエン・ヘミー(Ullmann's Encyclopädie der Technischen Chemie)XIV, 687; 及びB. レーブ(Loew)ら、クエイ・メド・ケム(J. Med. Chem.), 15, 1024(1972)].

出発物質として用いられる一般式(Ⅳ)のチアゾールは公知であり、成いは公知の方法により製造することができる[ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンド(Chemistry of Heterocyclic Compounds), 3-4/1; 及びP. シヤツマン(Sebatzmann), リーピヒ・アン・ヘム(Liebigs Ann. Chem.), 261, 10(1891)].

出発物質として用いられる一般式(Ⅴ)のアミンは公知であり、成いは公知の方法により、例えば

おいて)加圧下に加熱することによって行なわれる。

本発明の方法Cを行なう場合、チオフェノール(Ⅵ)は一般にハロゲノアリール(Ⅶ)の1モル当り1~3モル、好ましくは1~1.5モルの量で用いられる。塩基は一般にチオフェノールの1モル当り1~5モル、好ましくは1~3モルで用いられる。

この方法は例えば不活性な溶媒中においてチオフェノール及び塩基からチオフェノレートを製造し、そしてこれを適当ならば適当な溶媒中触媒発の副収率の存在下にハロゲノアリールと反応させることによって行なうことができる。またチオフェノレートを単離することも可能である。

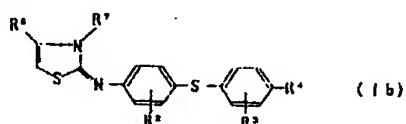
出発物質として使用される式(Ⅶ)のハロゲン化合物は公知であり、成いは公知の方法によって製造することができる[バイルシュタインズ・ハンドブーフ・デア・オーガニツシエン・ヘミー(Baillie's Handbuch der organischen Chemie), 7, 283; 1, 653; 11, 151]

対応するニトロ化合物の還元により製造することができる[フーベン-ワイル著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, X 1, 363].

出発化合物として用いられる一般式(Ⅵ)のチオフェノールは公知であり、成いは公知の方法に従つて製造できる[フーベン-ワイル著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, IX, 12, 26, 818; X/4, 135].

出発物質として用いられる式(Ⅶ)のハロゲノアリールは公知であり、成いは公知の方法に従つて製造しうる[フーベン-ワイル著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, V/3, 503; V/4, 517].

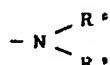
式



[式中、 R^6 は水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

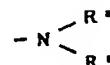
R'はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルを表わし、

R'及びR''は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の構を表わし、なお

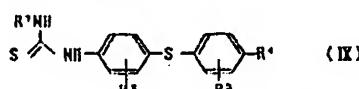
R'及びR''は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアルセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルアルキルアコキシアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、或いは式



の構を表わし、なお

R'及びR''は上述の意味を有する】

のジアリールスルファイド誘導体を製造する方法は、(D) 一般式(II)のハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は不活性な有機溶媒中、適当ならば塩基の存在下に一般式(IV)

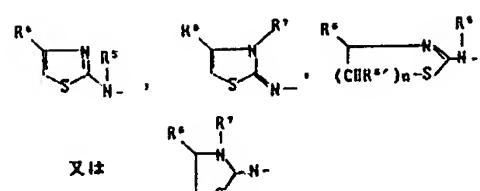


〔式中、R'～R''及びR''は上述の意味を有する】

のチオ尿素と反応させ、そして適当ならば得られ

ルを表わし、そして

R'は式



の構を表わし、假し

R'は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R'及びR''は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

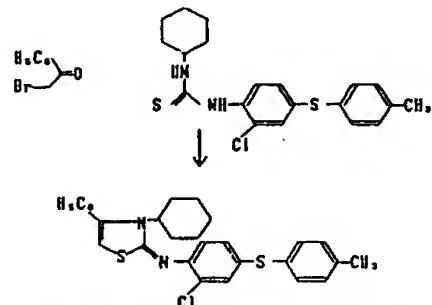
R'はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そしてnは数1又は2を表わし、或いは

R'は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ

た塩を塩基で適当の化合物に添加する、

ことが特徴である。

化合物 I-b の製造は次の方程式で例示される：



適当な溶媒は水又は反応条件下に変化しない通常の不活性な有機溶媒である。これらは好ましくは、アルコール例えばメタノール、エタノール、ブロバノール又はイソブロバノール、或いはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノ又はジメチルエーテル、或いは炭化水素例えばベンゼン、キレン、トルエン又は石油留分、ジメチルホルムア

ヒド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミド、アセトニトリル又は酢酸エチルを含む。同様に及した溶媒の混合物を用いることも可能である。

反応は一般に20~200℃、好ましくは20~150℃の温度で行なわれる。

反応は一般に常圧下に行なわれる。しかしながら反応を昇圧又は減圧(例えば0.5~5バール)下に行なうことも可能である。

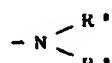
本発明のこの方法を行なう場合、置換チオ尿素は一般にハロゲン化合物の1モル当たり0.1~5、好ましくは0.5~2モルの量で使用される。本発明によるこの方法は例えば次のように行なわれる:ハロゲン化合物及び置換チオ尿素を組合し、適当ならば混合物を適当な溶媒に溶解し、そして適当ならば成分を吸める。得られたハロゲン化水素塩を常法により塩基を用いて遊離の化合物に酸化する。ここに適当な塩基は通常の無機又は有機塩基である。これらは好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸

素、アルキル又はアリールを表わし、

n は数1又は2を表わし、

R^1 及び R^2 は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アセル、カルボキシル、カルボキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、

或いは式



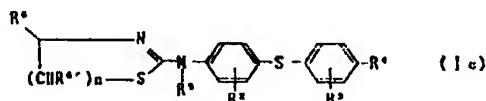
の基を表わし、なお

R^1 及び R^2 は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリフルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリフルオルメチルエニルスルホニル又はトリルスルホニ

化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム、アルカリ金属アルコレート、例えばナトリウムメタノレート又はエタノレート或いはカリウムメタノレート又はエタノレート、或いはトリエチルアミンを含む。

出発化合物として用いる置換チオ尿素は公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[フーベンーウィル著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, IX, 890; 及びオーガニツク・シンセシス(Org. Synth.), 合本第617(1955)]。

式

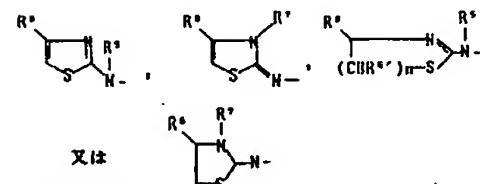


[式中、 R^1 は水素、アルキル又はアシルを表わし、

R^2 及び R^3 は同一で異なってもよく且つ水

素を表わし、そして

R^3 は式



の基を表わし、併し

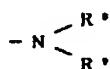
R^1 は水素、アルキル、アラルキル又はアシルを表わし、

R^2 及び R^3 は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アラルキル又はアリールを表わし、

R^4 はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール又はアシルであり、そして n は数1又は2を表わし、或いは

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ

ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カルボキシル、アルコギシカルボニル、カルボキシアルキルアコキシアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式



の基を表わし、なお

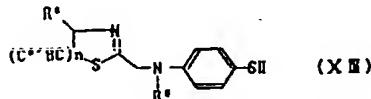
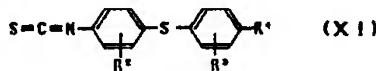
R^* 及び R^{**} は上述の意味を有する】

のジアリールスルファイド誘導体を製造する方法は、

[E] 一般式(X)



【式中、 R^* 、 R^{**} 及び n は上述の意味を有する】
のアミノエタノールを、不活性な有機溶媒中において一般式(X)】

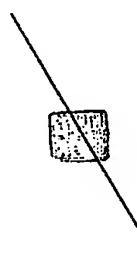


【式中、 R^* 、 R^* 、 R^* 、 R^{**} 及び n は上述の意味を有する】

のチオエタノールを、適当ならば水及び又は不活性な有機溶媒中、塩基の存在下及び適当ならば触媒の存在下に一般式(X II)のハロゲノアリールと反応させる、

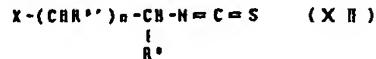
ことが特徴である。

本発明の方法E、F及びGは次の方程式で例示することができる：



【式中、 R^* ～ R^{**} は上述の意味を有する】
のイソチオシアネットと反応させ、そして適当ならば生成物をアリール化、アルキル化又はアシル化する、成いは

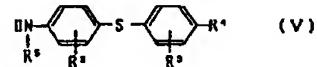
[F] 一般式(X II)



【式中、 R^* 、 R^{**} 及び n は上述の意味を有し、
そして

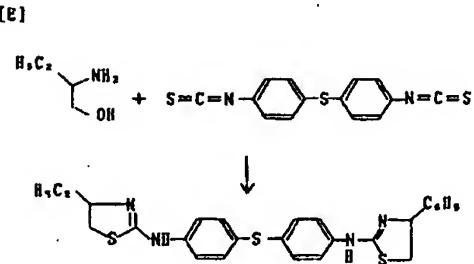
X は堿基、堿素又はヨウ素を表わす】

のハロゲノイソチオシアネットを、適当ならば不活性な有機溶媒中塩基の存在下に一般式(V)

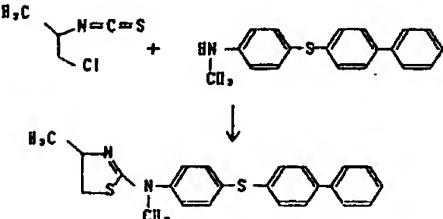


【式中、 R^* ～ R^{**} は上述の意味を有する】
のアミンと反応させる、成いは

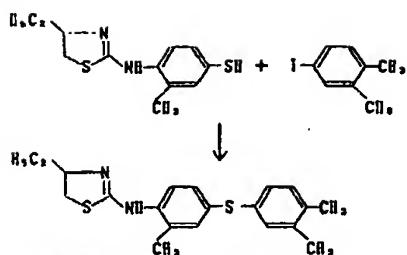
[G] 一般式(X III)



[F]



[G]



本発明の方法E及びFに対する適当な溶媒は、反応条件下に変化しない通常の有機溶媒である。これらは好ましくはエーテル例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はグリコールモノー又はジメチルエーテル、或いはハロゲノ炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素、或いは炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は石油留分を含む。これらの溶媒の混合物を用いることも可能である。

方法Fにおける適当な塩基は、通常の無機又は有機塩基である。これらは好ましくはトリアルキ

し、そして適当ならば混合物を加熱することによって行なわれる。処理は一般に公知の方法で行なうことができ、同業者は良く知るところである。

方法Gの方法及び条件は方法Cに対してすでに記述したものと同様である。

出発物質として用いられる式(X)のアミノアルコールは公知であり或いは公知の方法で製造することができる[バイルシェティンズ・ハンドブック・デア・オーガニツシエン・ヘミー, X II, 182; V, 275]。

出発物質として用いられる式X Iのイソチオシアキートは公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[フーベンーワイル著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, IX, 875]。

出発物質として用いるハロゲノイソチオシアキート(X II)は公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[R. E. ハクラー(Hackler), T. W. バルコ(Balco), シント・コミニン(Synth. Commun.), 5, 43 (1975)]。

ルアミン、例えばトリエチルアミン、或いはビリジン、ピコリン、モルフォリン又はN-メチルビペリジン、或いはアルカリ金属水酸化物例えば水酸化ナトリウム又はカリウム、或いはアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム又はカリウム、又は炭酸水素ナトリウムを含む。

方法E及びFの反応は一般に-10-+150°C、好ましくは0-80°Cの温度範囲で行なわれる。

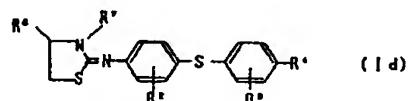
本発明による方法E及びFは一般に常圧下に行われる。しかしながらこれを昇圧又は減圧(例えば0.5-5バール)下に行なうことも可能である。

方法Eを行なう場合、アミノエタノール(X)はイソチオシアキート(X II)1モル当たり一般に1-10モル、好ましくは1-5モルの量で用いられ、また方法Fではアミン1モル当たり、一般に0.5-1.0、好ましくは1-5モルのハロゲノイソチオシアキート(X II)及び0.5-1.0、好ましくは1-5モルの塩基が使用される。

方法E及びFは例えば成分を適当な溶媒と混合

出発物質として用いる式(X II)のチオエノールは公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[例えばフーベンーワイル著、「メトーデン・デア・オーガニツシエン・ヘミー」, IX, 12, 16, 818; X/4, 135]。

式

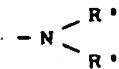


[式中、 R^4 は水素、アルキル又はアリールを表わし、

R^2 はアルキル、シクロアルキル、アリール又はアシルを表わし、

R^3 及び R^4 は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲノアルキルチオ、アリール、アラルキル、アリーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、アシル、カ

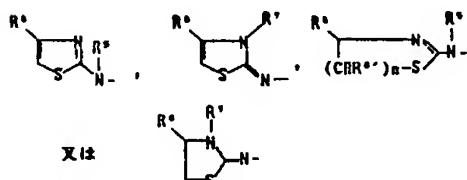
ルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成いは式



の構を表わし、なお

R¹及びR²は同一でも異なってもよく且つ水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、トリアルオルアセチル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリアルオルメチルフェニルスルホニル又はトリルスルホニルを表わし、そして

R³は式



の構を表わし、なお

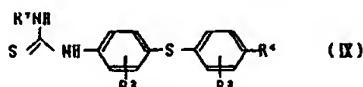
R¹及びR²は上述の意味を有する】

のジアリールスルフィド誘導体を製造する方法は、
〔H〕 一般式(XIV)



〔式中、R¹は上述の意味を有し、そして
Xは塩素、臭素又はヨウ素を表わす】

のジハロゲン化合物を、適当ならば水及び/又は
不活性な有効溶媒中、適当ならば塩基の存在下に
一般式(XV)



〔式中、R¹—R²及びR²は上述の意味を有す
る】

の置換チオ尿素と反応させ、そして適当ならば得
られた塩を塩基で還元の化合物に転化する、
ことが特徴である。

本発明による式〔d〕の化合物の製造は次の方程

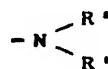
の塩を表わし、似し

R¹は水素、アルキル、アラルキル又はアシ、
ルを表わし、

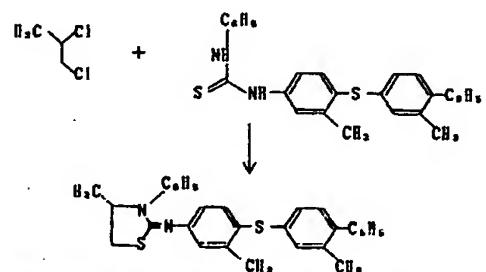
R²及びR³は同一でも異なってもよく且つ
水素、アルキル、アラルキル又はアリールを
表わし、

R⁴はアルキル、シクロアルキル、アラルキ
ル、アリール又はアシルであり、そして
nは数1又は2を表わし、成いは

R⁵は水素、アルキル、アルケニル、シクロ
アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ
ゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、ハロゲ
ノアルキルチオ、アリール、アラルキル、ア
リーロキシ、アラルコキシ、アラルキルチオ、
アシル、カルボキシル、アルコキシカルボニ
ル、カルボキシアルキル、アコキシアルキル、
ニトロ、シアノ又はハロゲンを表わし、成い
は式



式で例示することができる：



適当な溶媒は水成いは反応条件下に変化しない
通常の有機溶媒である。これらは好ましくはアル
コール例えばメタノール、エタノール、プロパン
ー又はイソブロパノール、成いはエーテル例え
ばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロ
フラン又はグリコールモノ又はジメチルエーテル、
成いは炭素水素例えばベンゼン、キシレン、トル
エン又は石油留分成いはジメチルホルムアミド、
ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル碁盤トリア
ミド、アセトニトリル又は酢酸エチルを含む。同
様に旨及した溶媒の混合物を用いることも可能で

ある。

反応は一般に20~200℃、好ましくは20~150℃の温度範囲で行なわれる。

反応は一般に常圧下に行なわれる。しかしながら、これを昇圧又は減圧(例えば0.5~5パール)下に行なうことも可能である。

本発明のこの方法を行なう場合、置換されたチオ尿素は、ハロゲン化合物XⅡ 1モル通り、一般に0.1~5、好ましくは0.5~2モルの量で使用される。本発明によるこの方法は例えば次の方法で行なわれる:ハロゲン化合物及び置換されたチオ尿素を混合し、適当ならば混合物を適当な溶媒に溶解し、そして適当ならば成分を暖める。得られたハロゲン化水素酸塩を常法により塩基を用いて遊離の化合物に転化する。ここに適当な塩基は通常の無機又は有機塩基である。これらは好ましくはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム、アルカリ金属アルコレート、例え

で無毒性の製薬学的に適当な試形剤又は溶媒を用いることにより通常の处方物例えば錠剤、カプセル剤、錠衣剤、丸薬、粒剤、エーロゾル、シロップ剤、乳化剤、懸濁液及び溶液に転化できる。製薬学的に活性な化合物は、それぞれの場合、全混合物の約0.5~9.0重量%の量で、即ち上述の投与範囲を達成するのに十分な量で存在すべきである。

处方物は例えば、適当ならば乳化剤及び/又は分散剤を用いることにより活性剤を溶解及び/又は試形剤で増量することによつて製造され、例えば水を希釈剤として用いる場合、適当ならば有機溶媒を補助溶媒として使用できる。

曾及しるる助剤の例は、水、無毒性の有機溶媒例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば南京豆油/ゴマ油)、アルコール(例えばエチルアルコール及びグリセロール)及びグリコール(例えばプロピレングリコール及びポリエチレングリコール)、固体試形剤例えば天然岩石粉(例えばカオリイン、アルミナ、滑石及びチヨーク)、合成岩

ばナトリウムメタノレート又はエタノレート或いはカリウムメタノレート又はエタノレート、或いはトリエチルアミンを含む。

出発物質として使用する置換チオ尿素は公知であり、或いは公知の方法で製造することができる[フーベンーウイルズ、「ノートーデン・デア・オーガニク・シエン・ヘミー」, IV, 890;及びオーガニック・レンセシス, 合本Ⅲ, 617(1955)].

本発明による式(1)のシアリールスルファイトは人間の薬剤及び/又は獸類の薬剤における活性化合物として使用できる。即くことに、この物質はアラキドン酸の代謝と関連する酵素反応、特にリボキシゲナーゼの抑制剤として働く。

即くしてそれは好ましくは呼吸器管例えばアルギー、喘息、気管支炎、気管、ショック・ラング(shock lung)、心臓血管病、炎症、リューマチ、乾癇、浮腫、血栓症、血栓閉塞性及び虚血症(末梢、心臓及び脳循環系における変調)の病気の治療及び予防に対して適当である。

新規な活性化合物は公知の方法に従い、不活性

石粉(例えば高分散硫酸及び硫酸塩)、糖(例えばスクロース、ラクトース及びグリコース)、乳化剤(例えばポリオキシエチレン脂肪族スエチル、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、アルキルスルホネート及びアリールスルホネート)、分散剤(例えばリグニンサルファイト溶液、メチルセルロース、糊粉及びポリビニルピロリドン)及び潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、滑石、ステアリン酸及び硫酸ナトリウム)である。

投与は常法により、好ましくは経口又は非経口的に、特に舌下的又は鼻腔内に行なう。経口的使用の場合、錠剤は勿論上述の試形剤の他に添加剤例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び磷酸二カルシウムを、種々の補助剤例えば糊粉、好ましくはジャガイモの糊粉、ゼラチンなどと一緒に含有することができる。調滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及び滑石は更に錠剤の製造のために一緒に使用しうる。経口用の空包された水性懸濁液及び/又はエリキサー剤の場合には、上述の助剤の他に種

々の風味改良剤又は殺虫も活性化合物に添加しうる。

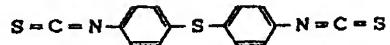
一般に帶膜内投与の場合、効果的な結果を得るために、約0.001~1mg/体重kg、好ましくは約0.01~0.5mg/kgの量を投与し、また経口投与の場合、約0.01~20mg/体重kg、好ましくは0.1~10mg/kgの量を投与することが有利であると判明した。

それにもかかわらず、時に上述量から逸脱すること、特に体重、投与方式の調節としてはかりでなく、個々の選剤に対する反応又は薬剤の始方物の性質及び投与間隔の因数としてそうすることが必要である。即ちいくつかの場合には上述の最小量以下で効果することが十分であり、一方他の場合には上述の上限量を越えなければならない。比較的多量に投与する場合には、これを1日当たり数回の投薬量に分割することが得策である。

製造例

実施例1

ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド



トルエン1.5ml中ビス(4-アミノフェニル)スルフィド47.5gの沪過溶液を、氷冷しながらトルエン300ml中チオホスゲン31mlの溶液にゆっくりと滴下した。この混合物を0℃で30分間搅拌し、10℃まで暖め、そしてトルエン150ml中トリエチルアミン110mlの溶液を滴々に添加した。次いでこの混合物を15℃で更に30分間次いで室温で2時間搅拌し、沈殿を吸引沪別し、溶液を40℃、真空下に濃縮した。残液をシクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

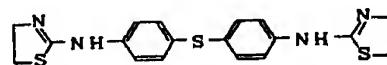
融点: 78~79℃

収率: 理論量の64%

実施例2

ビス[4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミ

ノフェニル]スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド30.4g及びエタノール250mlの混合物に、アミノエタノール12.2mlを0~5℃でゆっくりと滴下し、混合物を0℃で2時間搅拌した。沈殿を吸引沪過した。精製のために残液を沸点下に濃塩酸と共に溶解し、次いで溶液を室温で夜通し搅拌した。氷冷しながら、pHを4.5%水酸化ナトリウム溶液で9にし、沈殿を吸引沪別し、水洗し、乾燥した。

融点: 195~195.5℃

収率: 理論量の81%

実施例3

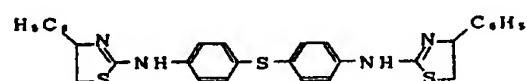
ビス[4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィドHCl塩

ビス[4-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド3gを1N HCl 0.6ml及びH₂O 10ml中に入れ、混合物を減圧乾燥した。

収量: 定量的

空气中で溶解する吸湿性の結晶

実施例4

ビス[4-(4-フェニル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド

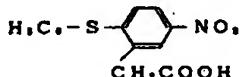
ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド5.6g及び2-アミノ-2-フェニルエタノール5.5gを塩化メチレン100mlに溶解し、溶液を0℃で1時間搅拌した。沈殿を吸引し、溶

点で濃HClに溶解した。冷却後、pHを水酸化ナトリウム溶液で7にもっていった。沈殿を吸引伊弉新し、エーテル/ヘキサン=1:1と共に沸騰させ、シリカゲルでのクロマトグラフィー(移動相:塩化メチレン)に供した。

収率: 理論量の68%

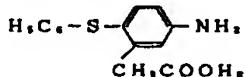
実施例 5

(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニル酢酸



チオフェノール40.5gを、H₂O 400ml中KOH 39.5gの溶液に滴下した。次いでこの混合物に(2-クロロ・5-ニトロ)フェニル酢酸71g及び銅粉4gを一部ずつ添加し、混合物を還流下に7時間加熱した。これを熱時沪過し、冷却し、塩酸で酸性にした。水性相を、油から傾斜してこれを分離し、生成物をエタノール/水から結晶化させた。

収率: 理論量の53%



メチル(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート40.3g及び酢酸450mlの溶液中に塩化スズ(II)水和物135.5gを一部ずつ導入し、濃塩酸175mlを添加し、そして混合物を還流下に5時間加熱した。冷却後、混合物を濾絞し、濾液を10%水酸化ナトリウム溶液550mlと共に攪拌し、吸引沪過し、再び希塩酸1lに溶解した。溶液を夜通し放置した後、無色の結晶22.5gを得た。

収率: 理論量の63%

融点: 95°C. 分解

実施例 6

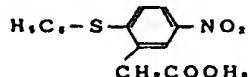
メチル(5-イソチオシアナト・2-フェニルチオ)フェニルアセテート



融点: 135°C

実施例 6

メチル(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート



メタノール200ml中メチル(5-ニトロ・2-フェニルチオ)フェニル酢酸40gに硫酸3gを添加し、混合物を還流下に2時間加熱し、冷却し、そして溶液を蒸発させた。この残渣にエーテル200ml及び氷水200mlを添加し、相を分離し、水性相をエーテルで3回抽出した。一緒にしたエーテル相を飽和炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。

収率: 理論量の98%

融点: 黄色の油

実施例 7

メチル(5-アミノ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート

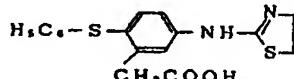
トルエン500ml中メチル(5-アミノ・2-フェニルチオ)フェニルアセテート22gを、トルエン200ml中チオホスゲン9.2gの溶液に0°Cで添加し、混合物を水浴中で4時間搅拌した。搅拌後、溶液を塩化メチレンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率: 理論量の32%

融点: 81~82°C

実施例 8

[2-フェニルチオ・5-(△²-チアゾリン-2-イル)アミノ]フェニル酢酸



塩化メチレン150ml中メチル(5-イソチオシアナト・2-フェニルチオ)フェニルアセテート8gにアミノエタノール1.8gを0°Cで滴々に添加した。混合物を30分間搅拌した後、これを蒸発させ、沈殿を濃塩酸中に懸濁させ、そして懸濁液を沸点に1時間搅拌した。この結果透明な

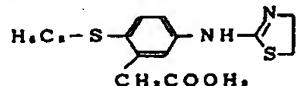
溶液が生成し、これから冷却により酸の沈殿物 6.9 gを得た。

収率： 理論量の 79%

融点： 159~60°C

実施例 10

メチル [2-フェニルチオ-5-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ]フェニルアセテート



実施例 9 と同様にして、[2-フェニルチオ-5-(△¹-チアゾリン-2-イル)フェニル酢酸及びメタノールから生成物 5.3 gを得た。

収率： 理論量の 74%

融点： 122~4°C

実施例 11

4-(フェニルチオ)フェニルイソチオシアネット



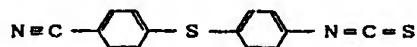
て混合物を 1 時間攪拌した。次いで混合物を過濾下に更に 1 時間加熱し、冷却し、吸引沪過し、残渣を水で洗いだ。この濁液を、塩化メチレンに溶解し、有機相を水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。

収率： 理論量の 79%

融点： 99°C

実施例 13

4-(4-シアノフェニルチオ)フェニルイソチオシアネット



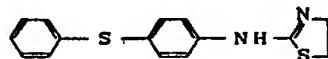
トリエン 50 ml 中チオホスゲン 2.3 g の溶液に、トルエン 100 ml 中 4-(4-シアノフェニルチオ)アニリン 4.3 g の溶液及び次いでトリエチルアミン 3.8 g を氷冷しながら逐段的に滴下し、そして混合物を氷冷しながら 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。この混合物を珪藻土を通して吸引沪過し、沪液を回転蒸発機で蒸発させ、

トリエン 250 ml 中チオホスゲン 1.1.9 g の溶液に、トリエン 250 ml 中 4-フェニルチオアニリン 2.0.1 g の溶液及びついでトリエチルアミン 2.0.2 g を氷冷しながら逐段的に滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。室温まで留めた後、珪藻土を通して吸引沪過し、沪液を蒸発させた。残留する油にヘキサンを添加し、混合物を沪過し、そして沪液を再び蒸発させた。この濁液を、シクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィに供して透明な油を得た。

収率： 理論量の 82%

実施例 12

2-[N-(フェニルチオ)フェニル]アミノ-△¹-チアゾリン



塩化メチレン 250 ml 中 (4-フェニルチオ)フェニルイソチオシアネット 2.0 g の溶液に、アミノエタノール 5 g を氷冷しながら滴下し、そし

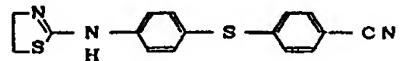
シクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率： 理論量の 83%

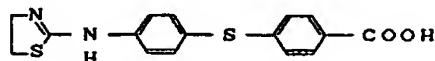
融点： 91°C

実施例 14、15 及び 16

2-[4-(4-シアノフェニルチオ)フェニル]アミノ-△¹-チアゾール 14

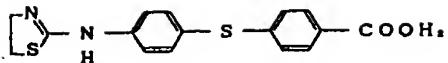


4-[4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノフェニルチオ]安息香酸 15



及び

4-[4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノフェニルチオ]安息香酸アミド 16



塩化メチレン 100mL 中 4-(4-シアノフェニルチオ)フェニルイソチオシアネット 4g の溶液にアミノエタノール 9g を滴下し、混合物を 1 時間攪拌し、吸引沪過した。残液を濃 HCl 100mL に溶解し、溶液を還流下に 1 時間加熱した。冷却後、NaOH を混合物がアルカリになるまで添加し、生成した沈殿を吸引沪過した。

収量: 1.4g 0.1g

融点: 195~6°C

母液を HCl で酸性にし、塩化メチレンを添加し、相間に生成した沈殿を吸引沪過した。

収量: 1.5g 0.5g

融点: 210~2°C

次いで 2 相を分離し、水性相を塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。

収量: 1.6g 0.4g

真空下に蒸発乾燥し、残液を塩化メチレン中で攪拌して抽出した。次いで可溶性物質を沪別し、沪液を真空下に蒸発乾固し、そして残存する油を、塩化メチレン/メタノール = 9/1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率: 理論量の 4%

融点: 130~140°C

方法の類似 B

ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド 0.9g を塩化メチレン 20mL に溶解し、この溶液を 0~5°C まで冷却し、N-メチルエタノールアミン 0.2g を添加した。この混合物を氷冷しながら 1 時間攪拌し、そして吸引沪過した。残液を濃塩酸 20mL に溶解し、溶液を還流下に 1 時間加熱し、冷却し、アンモニアでアルカリ性にした。沈殿を吸引沪過し、乾燥した。

収率: 理論量の 22%

融点: 139~141°C

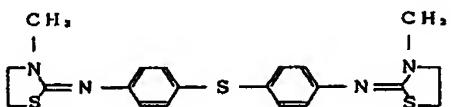
実施例 18

4-(4-トリフルオルメチルフェニルチオ)フェ

融点: 192~3°C

実施例 17

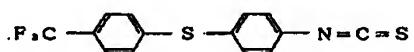
ビス[4-(3-メチル-チアゾリン-2-イミノ)フェニル]スルフィド



方法の類似 A:

ビス[4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド 4.8g を乾燥したジメチルホルムアミド 100mL に乾燥し、水素化ナトリウム 0.75g を添加した。この混合物を超音波浴中において室温下に 2 時間反応させ、0~5°C に冷却し、そしてヨウ化メチル 1.6mL を添加した。この混合物を氷浴中で 1 時間、そして室温で更に 1 時間攪拌し、次いで真空下に乾燥するまで濃縮した。この残液を塩化メチレン中に懸濁させ、次いで懸濁液を 2N 塩酸で洗浄した。水性相を 2N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、

ニルイソチオシアネット



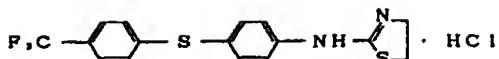
トルエン 150mL 中 4-(4-トリフルオルメチルフェニル)チオアニリン 4.5g の沪過溶液及び次いでトリエチルアミン 3.4g を、トルエン 50mL 中チオホスゲン 3.4g の溶液に氷冷しながらゆっくりと滴下した。この混合物を氷冷しながら 2 時間攪拌し、回転蒸発機で蒸発させ、次いで残液を、シクロヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率: 理論量の 77%

融点: 46~47°C

実施例 19

2-[N-(4-(4-トリフルオルメチルフェニルチオ)フェニル)アミノ-△¹-チアゾリン-5-イミノ]フェニル



度化メチレン 50 g 中 4 - (4 - トリフルオルメチルフェニルチオ) フェニルイソチオシアネート 4.1 g の溶液に、エタノールアミンを氷冷しながら滴下し、混合物を氷冷しながら 30 分間攪拌し、そして沈殿を吸引沪別した。

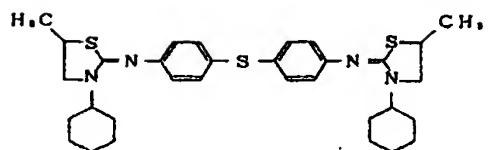
残液を濃塩酸 100 ml 中に吸引させ、懸濁液を還流下に 1 時間加熱し、冷却し、アンモニアでアルカリ性にした。次いで残液を吸引沪別し、塩酸中に入れ、そして混合物を再びアンモニアでアルカリ性にした。沈澱を吸引沪別し、水中で夜温し攪拌し、再び吸引沪別し、乾燥した。

収率：理論量の 74%

融点： 78~80%

实施例 20

ビス[4-(3-シクロヘキシル-5-メチル-チアゾリジン-2-イミノ)フェニル]スルフィド



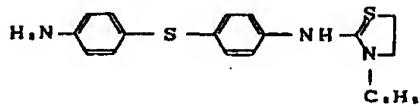
塩化メチレン 200 ml 中 N - シクロヘキシリアルミノ - 1 - メチル - エタノール 5.2 g の溶液を、塩化メチレン 100 ml 中 ビス (4 - イソチオシアナトフェニル) スルフィド 10 g の混合物に氷冷しながら滴下し、混合物を 0 ~ 5°C で 1 時間攪拌し、吸引沪過した。この残渣を濃塩酸 150 ml 中に懸濁させ、そして懸濁液を逐漸下に 1 時間加熱した。次いで冷却後生成物をアンモニアで沈殿させ、残渣を再び濃塩酸中に入れ、混合物を再びアンモニアでアルカリ性にした。沈殿を吸引沪別し、乾燥した。この残渣を、塩化メチレン / メタノール = 50 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供した。

収率：理論量の2%

融点： 198℃

莫施例 21

2-[4-[4-(4-アミノフェニルチオ)フェニル]イミノ-3-フェニル-チアゾリジン



塩化メチレ 100 g 中ビス (4-イソシアナトフェニル) スルフィド 10 g の混合物にフェニルエタノールアミン 9.2 g を氷冷しながら滴下し、混合物を氷冷しながら 1 時間搅拌した。この残液を吸引沪別し、濃塩酸 100 mL 中に懸濁させ、そして懸濁液を還流下に 1 時間加熱し、冷却し、アンモニアでアルカリ性にし、再び吸引沪過した。この残液を濃塩酸に溶解し、溶液を再びアンモニアでアルカリ性にし、沈殿を吸引沪別し、乾燥した。この残液を、塩化メチレン/メタノール = 50 : 1 を用いるシリカゲルでのクロマトグラ

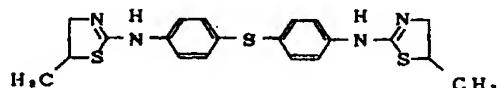
フイーに僕した。

收率：理論量の 6%

融点: 143~145℃

実施例 22

ビス[4-(5-メチル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド 1.0 g (0.033 モル) を塩化メチレン 100 mL に溶解し、溶液を 0~5°C に冷却し、アミノ-2-ヒドロキシプロパン 5.0 g (5.2 mL) (0.066 モル) を滴々に添加した。次いでこの混合物を 0~5°C で凡そ更に 1 時間攪拌し、真空中に蒸発乾固し、そして粗渣を濃塩酸に懸濁させた。この懸濁液を還流下に 1 時間加熱し、透明な溶液がゆっくり生成した。冷却後濃アンモニア溶液を攪拌しながら注意深く添加することにより

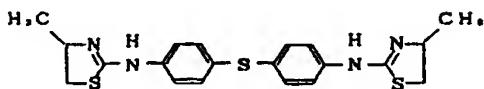
生成物を沈殿させた；必要ならば、塩酸／アンモニアで沈殿させた。

収量： 1.2g (理論量の8.7%)

融点： 192°C (分解)

実施例 23

ビス [4-(4-メチル-△²-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド 10g (0.033モル)を塩化メチレン 100mLに溶解し、この溶液を0~5°Cまで冷却し、そして2-アミノ-1-ヒドロキシプロパン 5.0g=5.2mL (0.066モル)を滴下した。続いて混合物を凡そ更に1時間0~5°Cで搅拌し、真空下に蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に懸濁させた。この懸濁液を還流下に1時間加熱した。透明な溶液がゆっくり生成した。冷却後、生成物

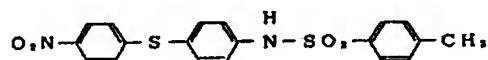
を搅拌しながら濃アンモニア溶液を注意深く添加して沈殿させた；必要ならば塩酸／アンモニアで沈殿させた。

収量： 5.6g (理論量の96.6%)

融点： 172°C (分解)

実施例 45

4-トシリアミノ-4'-ニトロジフェニルスルフィド



4-アミノ-4'-ニトロジフェニルスルフィド 25.1g (0.1モル)をジオキサン 1500mL中に溶解し、ヒリジン 8mL (0.1モル)を添加した。この溶液にジオキサン 200mL中塩化トシリ 19.4g (0.1モル)を滴下した。この結果温度は12°Cまで低下した。混合物を還流下に夜通し暖めた。冷却後、真空下に蒸発乾固し、混合物を2N水酸化ナトリウム溶液で2回洗浄した。中性になるまで洗浄し且つ乾燥した後、溶媒

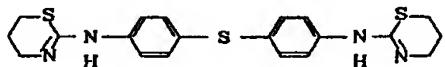
を搅拌しながら濃アンモニア溶液を注意深く添加して沈殿させた；必要ならば塩酸／アンモニアで沈殿させた。

収量： 1.6g (理論量の11.7%)

融点： 180°C

実施例 24

ビス [4-(5,6-ジヒドロ-1,3-チアジン-2-イル)アミノフェニル]スルフィド



ビス(4-イソチオシアナトフェニル)スルフィド 4.2g (0.014モル)を塩化メチレン 50mLに溶解し、溶液を0~5°Cまで冷却し、1-アミノ-3-ヒドロキシプロパン 2.1g=2.2mL (0.028モル)を滴々に添加した。次いでこの混合物を0~5°Cで凡そ更に1時間搅拌し、真空下に蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に懸濁させた。この懸濁液を還流下に1時間加熱した。透明な溶液がゆっくり生成した。冷却後、生成物

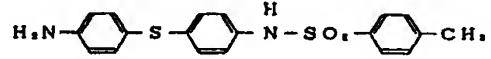
を真空下に留去し、残渣をジエチルエーテルと共に搅拌した。

収率： 20.5g (理論量の51.5%)

融点： 324°C (分解)

実施例 26

4-トシリアミノ-4'-アミノジフェニルスルフィド



4-トシリアミノ-4'-ニトロジフェニルスルフィド 18g (0.045モル)をメタノール 200mLに溶解し、5%ラネーニッケル懸濁液 50mLを添加し、温度を35°Cまで暖めた。ヒドリジン水和物 5.6g (0.112モル)を注意深く添加 (N₂が発生) した後、還元を行った。この混合物を更に130分間35°Cで反応させ続け、不溶物質を汎別した。汎液を真空下に蒸発させた後、残渣を水中に懸濁させ、懸濁液を塩化メチレンで抽出した。回転蒸発機での乾燥及び蒸発

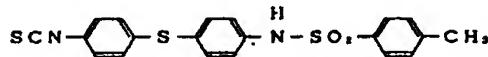
により生成物を得た。

収量: 12.5g (理論量の73.5%)

融点: 135°C

実施例 27

4-トシルアミノ-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド



チオホスゲン2.5g (0.031モル)をジオキサン100ml中に溶解し、溶液を0~5°Cまで冷却し、そしてジオキサン400mlに溶解した4-トシルアミノ-4'-アミノジフェニルスルフィド10g (0.027モル)をゆっくりと滴下した。次いでピリジン6.2ml (0.062モル)を添加し、溶液を搅拌しながら更に3時間5~10°Cで反応させた。この反応溶液をシリカゲルを通して汎過し、少容量になるまで蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離した (シリカゲル60、移動相として塩化

の精製物を得た。

収量: 250mg

融点: 148°C

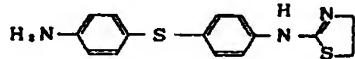
メチレン:メタノール=100:1), 4,4'-ジイソチオアナトジフェニルスルフィド1.0gの他に、所望の生成物を得た。

収量: 5.7g (理論量の51.4%)

融点: 183°C (分解)

実施例 28

4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-アミノフェニルスルフィド



4-トシルアミノ-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド2.8g (0.0068モル)を塩化メチレン50mlに溶解し、溶液を0~5°Cまで冷却し、そしてエタノールアミン0.4ml (0.061モル)を搅拌しながら滴下した。この混合物を更に1時間室温で反応させ��け、真空下に蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に懸濁させた。約1時間温浴させた後、油状相と水性相を得た。分離後、水性相をアルカリ性にし、無色

実施例 29

4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-トシリノジフェニルスルフィド



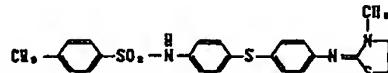
分離した4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-アミノジフェニルスルフィド(実施例28)の油をメタノール中に入れ、混合物を搅拌しながらアンモニア溶液でアルカリ性にした。沈殿した生成物を塩化メチレン中に入れ、混合物を水洗し、乾燥し、そして真空下に蒸発乾固した。

収量: 2.2g (理論量の65.7%)

融点: >220°C (分解)

実施例 30

4-(3-メチル-チアゾリジン-2-イル)イミノ-4'-トシリノアミノジフェニルスルフィド



4-トシリノアミノ-4'-イソチオシアナトジフェ

ニルスルファイド(実施例27)2.8g(0.0068モル)を塩化メチレン50mlに溶解し、この溶液を0~5℃まで冷却し、N-メチルエタノールアミン0.5g=0.55ml(0.0068モル)を滴下した。この混合物を更に1時間室温で反応させ続け、次いで分離した沈殿を吸引乾燥した。依然残った生成物を濃塩酸50ml中に溶解させ、過濾液を1時間還流下に加熱した。分離した黄色の油を水性相から分離し、メタノール中に入れ、そして混合物を攪拌しながらアンモニア溶液でアルカリ性にした。この混合物を真空下に減圧乾固し、残渣を塩化メチレン中に入れ、混合物を水洗し、塩化メチレン相を乾燥し、濃縮乾固した。

収量:1.8g(理論量の56.5%)

融点:>220℃(分解)

実施例 31

4,4'-(3,3'-ジアセチルチアゾリジン-2-イル)ジアミノジフェニルスルファイド

融点:120~122℃

方法の概要B

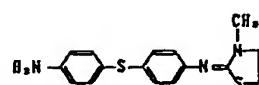
ビス-[4-(△²-チアゾリン-2-イル)-アミノエニル]スルファイド(実施例2)3.0g(0.0077モル)を新しい無水酢酸100mlに溶解し、この溶液を室温で24時間攪拌し、水水約300ml上に注いだ。この混合物を塩化メチレンで3回抽出し、水洗し、有機相を乾燥し、そして蒸発乾固した。

収量:2.0g(理論量の54.8%)

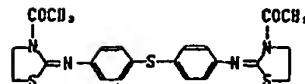
融点:120~122℃

実施例 32

4-(3-メチルチアゾリジン-2-イル)イミノ-4'-アミノジフェニルスルファイド



4-(3-メチルチアゾリジン-2-イル)イミノ-4'-トルアミノジフェニルスルファイド(実施例30)の黄色の油を除いた水性相を水性アンモニ



方法の概要A:

ビス[4-(△²-チアゾリン-2-イル)-アミノエニル]スルファイド(実施例2)5.0g(0.0077モル)を乾燥ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、水素化ナトリウム0.48g(0.0152モル)を添加した。この混合物を超音波浴中で1時間反応させた後、新しく蒸留した塩化アセチル1.2g=1.6ml(0.015モル)を室温で滴下し、混合物を更に1時間反応させ続けた。次いで反応混合物を真空下に蒸発乾固させ、残渣を塩化メチレン中に溶解し、そして過濾液を2回水洗した。有機相を回転蒸発機で乾燥することにより黄色の油を得た。これはモノ及びジアセチル化出発物質を含有した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、塩化メチレン:メタノール=100:1)での分離により所望のジアセチル生成物を得た。

収量:1.5g(理論量の41%)

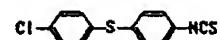
アでアルカリ性にした。この時所望のアミンが沈殿した。

収量:0.18g(理論量の9.4%)

融点:131~133℃

実施例 33

4-クロル-4'-イソチオシアナトジフェニルスルファイド



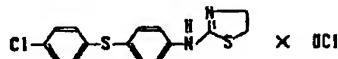
チオホスゲン4.2ml(0.054モル)を塩化メチレン中に入れ、水200mlの層を混合物の下に導入し、そして混合物を0~5℃まで冷却した。次いで塩化メチレン200ml中4-クロル-4'-アミノジフェニルスルファイド12.8g(0.054モル)及び水50ml中NaOH 4.32gを強しく攪拌しながら添加した。

次いで混合物を更に2時間5℃で反応させ続けた。次いで有機相を分離し、乾燥し、真空下に蒸発乾固した。この残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、シクロヘキサン)で分離した。

収量: 14.5 g (理論量の 98 %)

IR (CHCl₃): 2020 cm⁻¹に NCS 帯

実験例 3-4

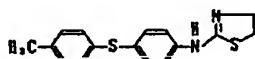
4-(△²-チアゾリジン-2-イル)アミノ-4'-クロル-ジフェニルスルフィド塩酸塩

4-クロル-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド 5.0 g (0.018 モル) を塩化メチレン 100 mL に溶解し、この溶液を 0 ~ 5 °C まで冷却し、エタノールアミン 1.1 g = 1.1 mL (0.018 モル) を滴下した。続いてこの混合物を 30 分間攪拌し、沈殿したチオ尿素を分離し、溶った生成物を濃塩酸中に懸濁させた。懸濁液を還流下に 1 時間加熱した後、油を分離した。しばらくの間、油から塩酸塩が晶出した。

収量: 4.4 g (理論量の 77.8 %)

融点: 162 °C (分解)

実験例 3-5



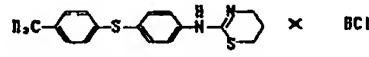
4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド 18.0 g (0.07 モル) を塩化メチレン 250 mL に溶解し、この溶液を 5 °C まで冷却し、そしてエタノールアミン 4.3 g = 4.5 mL を攪拌しながら滴下した。30 分間反応させ続けた後、チオ尿素を吸引が剥し、濃塩酸中に懸濁させ、そして懸濁液を還流下に 1 時間加熱した。分離した油をメタノール中に入れ、所望の生成物をアンモニアで沈殿させた。

収量: 8.1 g (理論量の 38.6 %)

融点: 115 °C

実験例 3-6

4-(5,6-ジヒドロ-チアゾン-2-イル)アミノ-4'-メチル-ジフェニルスルフィド塩酸塩



4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルス

ルフィド (実験例 3-4) 22.4 mL (0.3 mol) を塩化メチレン 100 mL 中に入れ、この混合物の下に水 400 mL の層を導入し、そして塩化メチレン 300 mL 中 4-アミノ-4'-メチルジフェニルスル

フィド 61.5 g (0.3 モル) を激しく攪拌しながら滴下した。この混合物を 1 時間反応させ続け、有機相を分離し、乾燥し、そして真空下に蒸発乾固した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、シクロヘキサン) によって分離した。

収量: 58.6 g (理論量の 76 %)

実験例 3-6

4-(△²-チアゾリジン-2-イル)アミノ-4'-メチル-ジフェニルスルフィド

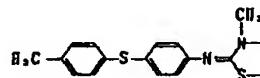
ルフィド (実験例 3-5) 18.0 g (0.07 モル) を塩化メチレン 250 mL に溶解し、この溶液を 0 ~ 5 °C に冷却し、そして 3-アミノプロパノール 5.3 g = 5.3 mL を滴下した。続いてこの混合物を 30 分間攪拌し、チオ尿素を伊刷し、濃塩酸と共に燃とうさせることにより塊化させた。分離した油をメタノール中に入れ、所望の生成物をアンモニアで沈殿させた。

収量: 21.3 g (理論量の 97 %)

融点: 85 ~ 87 °C

実験例 3-8

4-メチル-4'--(3-メチルチアゾリジン-2-イル)アミノ-ジフェニルスルフィド



4-メチル-4'-イソチオシアナトジフェニルスルフィド (実験例 3-5) 18.0 g (0.07 モル) を塩化メチレン 250 mL に溶解し、この溶液を 0 ~ 5 °C まで冷却し、そして N-メチルエタノールア

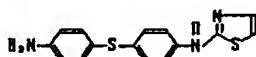
ミン 5.3 g = 5.5 ml を滴下した。この混合物を 30 分間反応させ続け、チオ尿素を沪別し、そして濃塩酸と共に沸とうさせることにより環化させた。沈降した油をメタノール中に入れ、所望の生成物をアンモニアで沈殿させた。

収量: 1.8.3 g (理論量の 83.3 %)

融点: 59 ~ 61 °C

実施例 3-9

4-アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルファイド



4-ニトロ-4'-チアゾル-2-イル-アミノジフェニルスルファイド(実施例 4-8) 4.0 g (0.012 モル) 及びヒドラシン水和物 1.5 g (0.03 モル) をメタノール/テトラヒドロフラン(1:1) 50 ml に溶解し、そしてメタノール中ラキニッケルを攪拌しながら室温で一部ずつ添加した。反応混合物は僅かに暖くなり、気体を発生させた。次いで

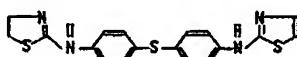
室温で滴下し、この混合物を更に 2 時間攪拌した。暗赤色の有機層を分離し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、塩化メチレン/シクロヘキサン = 1:1) によって分離した。

収量: 3.2 g (理論量の 93.6 %)

融点: 134 °C

実施例 4-1

4-(△²-チアゾリン-2-イル)-アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルファイド



実施例 4-0 からのイソシアネート 3.2 g (0.094 モル) を塩化メチレン 50 ml に溶解し、そしてエタノールアミン 0.6 g = 0.6 ml (0.0094 モル) を滴下した。ジスルファイドの赤色の急速に消えた。この混合物を蒸発乾固し、残渣を濃塩酸中に溶解させ、そして濃湯液を還流下に 1 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、最終生成物を 2 N 水酸化ナトリウム溶液で沈殿させた。次い

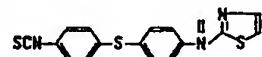
でこの混合物を 3 時間還流下に吸め、不溶性の物質を沪別し、沪液を真空中に蒸発乾固し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、塩化メチレン/テトラヒドロフラン = 1:1) によって分離した。

収量: 3.3 g (理論量の 92 %)

融点: 119 °C

実施例 4-0

4-イソチオシアナト-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルファイド



チオホスゲン 1.3 g (0.01 モル) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、この混合物の下に水 20 ml の層を導入し、そして塩化メチレン/テトラヒドロフラン(1:1) 50 ml 中 4-アミノ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルファイド(実施例 3-9) 3.0 g (0.01 モル) を滴下した。次いで 2 N 水酸化ナトリウム溶液 10 ml を強しく攪拌しなが

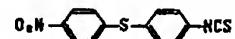
で生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、水酢酸/メタノール/塩化メチレン = 1/0.5/8.5) によって分離した。

収量: 2.2 g (理論量の 61 %)

融点: 132 °C

実施例 4-2

4-ニトロ-4'-イソチオシアナトジフェニルスルファイド

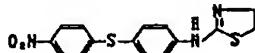


チオホスゲン 1.2 g = 7.9 ml (0.1 モル) を塩化メチレン 100 ml に溶解し、この混合物の下に水 200 ml の層を導入し、そして塩化メチレン 250 ml 中 4-アミノ-4'-ニトロ-ジフェニルスルファイド 24.6 g (0.1 モル) の溶液及び水 50 ml 中 NaOH 8 g (0.2 モル) を強しく攪拌しながら 0 ~ 5 で添加した。この混合物を更に 2 時間 0 ~ 5 °C で反応させ続け、有機相を分離し、蒸発乾固し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60、シクロヘキサン) に供した。

収量: 28.1 g (理論量 99.6 %)

融点: 109 °C

実施例 4.3

4-ニトロ-4'-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ-
ソフエニルスルフイド

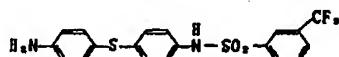
上記イソチオシアネット(実施例4.2)28 g(0.1モル)を塩化メチレン300 mlに溶解し、溶液を0~5 °Cに冷却し、そしてエタノールアミン5.9 ml(0.1モル)を滴下した。更に1時間搅拌した後、ナオ原薬を吸引沪別し、この残液を濃塩酸中に摩擦させ、そしてこの懸濁液を還流下に1時間加熱した。分離した油をメタノール中に入れ、生成物をアンモニアで沈殿させた。

収量: 28 g (理論量の 84.8 %)

融点: 178 °C

実施例 4.4

4-ニトロ-4'-(3-トリフルオルオルメチルアエニル)



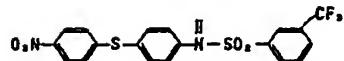
実施例4.4からのニトロ化合物24.4 g(0.054モル)をメタノール300 mlに溶解し、ヒドラジン水和物6.7 g = 6.5 ml(0.135モル)及び徐々に5%ラキニッケル懸濁液25 mlを添加し、そして混合物を還流下に暖めた。次いで混合物を、N₂が発生しなくなるまで更に30分間反応させ続けた。不溶性の物質を沪別した後、沪液を真空下に蒸発乾固し、残液を塩化メチレン中に入れた。この混合物を2回洗浄し、そして塩酸で抽出した。水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後、混合物を塩化メチレンで抽出し、抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、そして真空下に蒸発乾固した。この残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、塩化メチレン)による分離を行なった。

収量: 6.3 g (理論量の 27.5 %)

融点: 183 °C

実施例 4.6

スルホニアミノジフェニルスルフイド



4-アミノ-4'-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ-
ソフエニルスルフイド25.1 g(0.1モル)をジオキサン1500 mlに溶解し、ヒドラジン8 ml(0.1モル)を添加し、そして3-トリフルオルオルメチルベンゼンスルホニルクロライド24.5 g(0.1モル)を搅拌しながら滴下した。この混合物を直温で48時間反応させ続け、真空下に蒸発乾固し、残液を酢酸エチル中に入れ、この混合物を中性になるまで水洗し、乾燥し、そして溶媒を留去した。

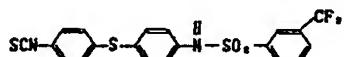
収量: 24.5 g (理論量の 54 %)

融点: 113 °C

実施例 4.5

4-アミノ-4'-(3-トリフルオルオルメチルアエニル)
スルホニルアミノジフェニルスルフイド

4-イソチオシアナト-4'-(3-トリフルオルオルメチルアエニル)スルホニルアミノジフェニルスルフ
イド



ナオホスゲン1.59 g = 1.1 ml(0.018モル)を塩化メチレン50 mlに溶解し、この混合物を下に水20 mlの層を導入し、そして混合物を0~5 °Cに冷却した。塩化メチレン100 ml中実施例4.5からのアミン5.7 g(0.018モル)を速く搅拌しながら滴下した。30分間反応させ続けた後、有機相を分離し、乾燥し、真空下に蒸発乾固した。次いでカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、塩化メチレン)による分離を行なった。

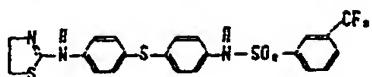
収量: 5.2 g (理論量の 85.5 %)

融点: 93 °C

実施例 4.7

4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノ-4'-(3-ト

リフルオルメチルフェニル)-スルホニルアミノ-
ジフェニルスルファイド



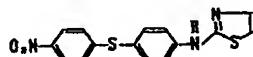
実施例4-6からのイソチオシアネット5.2g(0.011モル)を塩化メチレン100mlに溶解し、エタノールアミン0.08gと0.08ml(0.011モル)を搅拌しながら0~5℃で添加した。この混合物を30分間搅拌させ絞り、チオ尿素を剖出し、これを濃塩酸中に溶解させ、そして濃塩酸を沸点で1時間加熱した。大いで油を水性相から分離し、チアゾリンをアンモニアで沈殿させた。

収量:5.1g(理論量の91.1%)

融点:182℃

実施例4-8

N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]チオ尿素



実施例4-8からのチオ尿素6.1g(0.002モル)を水20ml中に溶解させ、そして1-クロルジエチルエーテル(純度85%)5.8g(5ml)(0.04モル)を添加した。この結果透明な溶液が生成し、程やかに暖くなった。この溶液を更に1時間80℃に加熱し、そして大いで冷却し、N₂H₄·H₂O₂溶液で中和した。分離した沈殿を吸引剖出し、乾燥した。

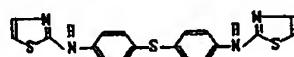
収量:4.7g(理論量の72%)

融点:159℃

次の化合物は実施例4-9と同様にして製造した:

実施例5-0

ビス[4,4'-(ビスチアゾル-2-イル)アミノ]ジフェニルスルファイド



収量:理論量の70%[(H₂N)₂NH₂·H₂O₂]₂S]



4-ニトロ-4'-アミノジフェニルスルファイド2

4.0g(0.1モル)を塩化メチレン150mlに溶解し、この混合物の下に水100mlの層を導入し、そして塩化メチレン50ml中チオホスゲン1.2.7g(8.4ml(0.11モル)を激烈に搅拌しながら添加した。2N水酸化ナトリウム溶液50mlを滴下した。この結果程やかに暖くなった(30~35℃)。この混合物を室温で3時間搅拌した後、有機相を分離し、25%アンモニア溶液を添加した。この反応混合物を夜過し搅拌し、残渣を分離した。

収量:25.1g(理論量の85%)

融点:149℃

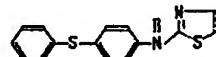
実施例4-9

4-ニトロ-4'-チアゾル-2-イル-アミノ-ジフェニルスルファイド

基準】

実施例5-1

4-(チアゾル-2-イル)アミノ-ジフェニルスルファイド

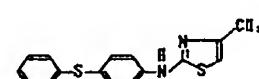


収率:理論量の71%(H₂N₂·S·C₆H₅·NH₂·基準)

融点:128℃

実施例5-2

4-(4-メチル-チアゾル-2-イル)アミノ-ジフェニルスルファイド



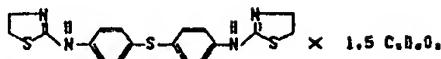
収率:理論量の64%(H₂N₂·S·C₆H₅·NH₂·基準)

融点:112℃

次の化合物を実施例3と同様に製造した:

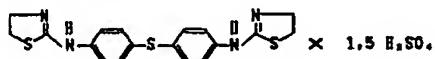
実験例 5.3

ビス[4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイド乳酸塩



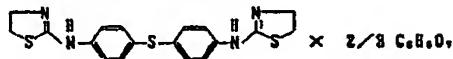
実験例 5.4

ビス[4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイド硫酸塩



実験例 5.5

ビス[4-(△¹-チアゾリン-2-イル)アミノフェニル]スルファイドクエン酸塩



使用例

本発明による物質の生理学的作用を次の方針により決定した：

ボーゲー (Borgest) ら、ブロク・ナトル・アカド・サイ (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76, 215 (1982)) の方法に従い、ラットにおける PNN のリボキシゲナーゼの尺度として、Ca²⁺ イオノマーでの刺激後に生成する ロイコトリエン B₄ (LTB₄) を逆相 HPLC で決定した。

例えはこの試験により次の化合物に対して決定した IC₅₀ 値を第 1 表に示す。

第 1 表

実験例番号	IC ₅₀ 値 [nM]
2	1.85 . 10 ⁻⁷
3	3.0 . 10 ⁻⁷
4	2.7 . 10 ⁻⁷
10	7.5 . 10 ⁻⁸
12	2.8 . 10 ⁻⁸
17	1.1 . 10 ⁻⁸
22	5.1 . 10 ⁻⁹
29	6.6 . 10 ⁻⁹

第 1 頁の統計

⑤Int.Cl.	識別記号	府内整理番号
A 61 K 31/425	A B G A B N A C B A C D A C X A D A A E D	
C 07 D 277/42 277/44 279/06		7330-4C 7330-4C 7330-4C
// C 12 N 9/99		7421-4B
優先権主張	④1986年9月20日	④西ドイツ(D E)④P3632042.0
④発明者	クリスチヤン・コール スドルフア	ドイツ連邦共和国デ-5042エルフシュタット・フランツ- シユトリック-シユトラーゼ 16
④発明者	ベルンハルト・ペルス ター	ドイツ連邦共和国デ-5205ザンクトアウグステイン I・ブ ライスウーフター 6ア-